UNIVERSITÉ PARIS - VAL DE MARNE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE CRÉTEIL

ANNÉE 1973

72

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

par

Mlle Françoise DUBOILLE

née le 3 Juin 1945 à PARIS XIe

Présentée et soutenue publiquement le

LES COMPLICATIONS METABOLIQUES DE L'HYPERALIMENTATION PARENTÉRALE STRICTE CHEZ L'ADULTE

ESSAI DE PATHOGÉNIE - PRÉVENTION - TRAITEMENT

Président : Monsieur le Professeur André GERMAIN

UNIVERSITÉ PARIS - VAL DE MARNE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE CRÉTEIL

ANNÉE 1973

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

par

M^lle^ Françoise DUBOILLE

née le 3 Juin 1945 à PARIS XI^e^

Présentée et soutenue publiquement le

LES COMPLICATIONS METABOLIQUES DE L'HYPERALIMENTATION PARENTÉRALE STRICTE CHEZ L'ADULTE

ESSAI DE PATHOGÉNIE - PRÉVENTION - TRAITEMENT

Président : Monsieur le Professeur André GERMAIN

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A LA MEMOIRE DE MON PERE

a qui je dédie cette thèse.

Il m'a toujours montré l'exemple du courage et du travail.

Qu'il trouve ici le témoignage de ma reconnaissance et de mon amour.

A MA MERE, MA SOEUR ET MON BEAU-FRERE

qui m'ont aidé et soutenue durant toutes mes études.

A TOUTE MA FAMILLE

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544710_0011

AUX QUELQUES AMIS

qui ont su m'encourager et me comprendre
dans les moments difficiles

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE GERMAIN

qui m'a fait le grand honneur d'accepter
la présidence de cette thèse.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE HUGUENARD

qui m'a donné le sujet de cette thèse

En témoignage de mon admiration et de mon profond respect et dont je m'honore d'être une élève.

A MADAME LE DOCTEUR LABORIT

dont j'admire l'esprit ouvert à tous les problèmes.

A MADEMOISELLE LE DOCTEUR ROUJAS

qui a bien voulu accepter mon amitié.

A MONSIEUR LE DOCTEUR RICHARD

A TOUT LE PERSONNEL MEDICAL DU DEPARTEMENT D'ANESTHESIE REANIMATION.

AU LABORATOIRE EGIC

En remerciement de son aide pour l'impression
de cette thèse.

SOMMAIRE

INTRODUCTION:

COMPLICATIONS LIEES AUX DIFFERENTS SUBSTRATS UTILISES:

1 GLUCIDES

1 1 Hyperglycemie-glycosurie

1 2 Comas hyperosmolaires

1 3 Hypoglycemies

2 PROTIDES

2 1 Acidose Metabolique

2 2 Hyperammoniemies

2 3 Déséquilibre sérique en amino acides

2 4 Prévention

2 5 Traitement

3 LIPIDES

3 1 Réactions"colloides"

3 2 Réactions tardives:"Overloading Syndrome"

3 3 Déficits en acides gras essentiels

COMPLICATIONS CARENTIELLES

1 ELECTROLYTES

1 1 Hypophosphatémies et conséquences sur le 23DPG

1 2 Hypocalcémies

1 3 Syndrome de Réalimentation

1 4 Hypomagnésémies

2 VITAMINES

2 1 Hypovitaminose A

2 2 Hypovitaminose B

2 3 Hypovitaminose C

SYNTHESE

1 Protocole générale d'utilisation

2 Surveillance

3 Notion de calcul de risque

CONCLUSION

INTRODUCTION

DUDRICK en 1967 (18) apporte la preuve expérimentale que la nutrition parentérale totale permet la croissance et le développement normal d'un chien maintenu en perfusion pendant plus de 6 mois.

Un an plus tard , WILMORE et DUDRICK (19) observent la croissance et le développement normal d'un nourrisson alimenté exclusivement par voie parentérale.

C'est l'achevement du but poursuivi depuis des années par beaucoup d'équipes médicales confrontées à des malades de plus en plus nombreux pour qui se posent l'indication d'une hyperalimentation parentérale.

Essayons de la définir

Le terme d'hyperalimentation parentérale recouvre plusieurs notions : voie d'abord , qualité , quantité des substances élémentaires nécessaires à la croissance et au maintien de la vie de l'homme.

1 - C'est en premier l'administration de nutriments énergétiques et plastiques par toute voie autre que la voie digestive.

2 - Il apporte aussi la notion de qualité des nutriments apportés : ce sont les constituants fondamentaux des cellules , protides, lipides , glucides associés à un apport hydroélectrolytiques et vitaminique. Ils doivent etre répartis de façon équilibrée afin d'obtenir une balance azotée positive et un état d'anabolisme assurant les principales synthèses de l'organisme.

3 - Il introduit enfin la notion de besoins caloriques élevés en effet, tout état pathologique entraine une augmentation des besoins de base de l'organisme qui doit faire face au " syndrome réactionnel " véritable maladie post agressive qui évolue dans le temps suivant ce que LABORIT a défini en 1952 comme la réaction oscillante post agressive et plus tard par MOORE.

Le tableau de LILJEDAHL précise ces besoins :

BESOINS/KG/24 H	BESOINS DE BASE	BESOINS ÉLEVÉS
EAU	25_35 ml	50_60 ml
CALORIES	25_30 Kcal	50_60 Kcal
GLUCIDES	2 g	5 g
LIPIDES	0.5 _ 2 g	3 g
AMINOACIDES	1 g	2 g

4 - Il recouvre en dernier lieu, la notion d'emploi des solutions hypertoniques. La quantité de liquides administrés ainsi que la valeur calorique des nutriments de base étant limitées, les besoins caloriques élevés ne peuvent être couverts que par l'utilisation de solutions à forte concentration osmolaire tel le glucose à 30 %.

L'hyperalimentation parentérale nécessite une connaissance parfaite des réactions métaboliques qu'elle peut induire en dehors de toutes celles engendrées par une maladie préexistante.

Le but du présent travail est de tenter d'éclaircir les mécanismes physio-pathologiques des complications entrainées par l'hyperalimentation parentérale afin de pouvoir les traiter et si possible prévenir leur survenue.

Nous avons sciemment écartés les complications locales dues à l'insertion d'un cathéter dans une voie veineuse à gros débit telle la sous clavière ou la veine jugulaire interne. Les techniques de ponction sont maintenant bien codifiées, les complications sont connues et peuvent être prévenues au maximum.

De même, nous ne nous étendrons pas sur les complications infectieuses qu'elles soient dues à la canulation veineuse ou aux solutés perfusés, parce qu'elles ont déja donné lieu à une somme considérable de travaux.

COMPLICATIONS LIÉES A L'UTILISATION DES DIFFÉRENTS SUBSTRATS

GLUCIDES

1 - HYPERGLYCEMIES

Dans des conditions normales , le métabolisme d'un adulte peut utiliser 0,5g de glucose /kg/heure.

Cependant une diminution de la tolérance au glucose peut apparaitre dans certaines conditions.

Certains malades ont un défaut d'utilisation du glucose en réponse au stress, à un traumatisme, à l'agression chirurgicale, à l'infection ou autre situation .

Si une solution glucosée hypertonique est administrée pendant cette période d'hyperglycémie réactionnelle, la glycémie peut atteindre une concentration élevée qui dépasse rapidement la capacité rénale de réabsorption du glucose entrainant une glycosurie. Nous verrons plus loin que c'est le premier évènement d'une réaction en chaine qui peut aboutir à un coma hyperosmolaire.

Tout organisme agressé répond par une mobilisation de ses stocks énergétiques afin de faire face à la situation catabolique. Cette mobilisatin est favorisée par le glucagon "hormone catabolique" qui va limiter la libération d'insuline. L'organisme tout entier se comportera donc comme un insulino prive .

Le pancréas répond à une charge glucidique par une augmentation de la secrétion d'insuline. Les auteurs américains se basant sur ce fait utilisent une ration glucidique basse à la mise en route d'une alimentation parentérale et l'augmente progressivement pour atteindre le niveau maximal en 5 à 6 jours. La réponse insulinique est alors optimale et évite la survenue d'une glycosurie.

Cependant dans une situation insulino prive ou la charge calorique sous forme de glucosée hypertonique est nécessaire (exemple des traumatisée), l'apport exogène d'insuline préviendra l'hyperglycémie réactionnelle.

L'insuline exogène ne supprime pas la production endogène par un mécanisme de Feed-Back" comme pour les autres glandes endocrines.

Dans cette situation particulière, l'emploi de promazines peut inhiber les effets hyperglycémiques de la décharge cathécolamique.

La mise en route d'une hyperalimentation parentérale avec des solutés glucosés hypertoniques nécessite un certain nombre de précautions :

1.1 - La mise dans le flacon de perfusion d'insuline cristallisé présente des inconvénients : l'insuline a tendance à se déposer sur les parois, l'utilisation de l'ACTRAPID éviterait cet ennui. Un début de perfusion irrégulier entraine des fluctuations de la glycémie, l'utilisation de compte goutte automatique peut résoudre ce problème.

La dose s'insuline de 1 unité pour 5g de glucose soit 30 unités dans 500 ml de glucose à 30 % permet à la glycémie de rester dans des limites acceptables.

1.2 - L'injection intraveineuse directe ou sous cutanée d'insuline nécessite une surveillance stricte de la glycosurie par la réaction au nitroprusside en se gardant une croix de sécurité.

1.3 - La surveillance portera aussi sur la kaliémie. La baisse rapide de la glycémie par l'apport insulinique entraine un déplacement de potassium à l'intérieur des cellules.

2 COMA HYPEROSMOLAIRE

C'est en 1957 que SAMENT et SCHWARTZ (57) rapportèrent pour la première fois le cas d'un patient présentant un coma profond avec hyper glycémie mais sans cétonémie ni acidose associée à une hypernatrémie.

Depuis lors, il y eut beaucoup de cas rapportés d'un tel syndrome qui fut appelé coma hyperosmolaire, hyperglycémique non cétosique.

L'hyperalimentation parentérale au long cours constitue une source iotrogénique de ce syndrome. Cependant l'utilisation de solutions hypertoniques n'entrainent pas toujours d'hyperosmolarité et c'est souvent l'adjonction de facteurs associés qui précipitent l'apparition de cette complication (voir tableau 1).

Le primum movens est encore ici l'hyerglycémie et la polyurie osmotique qui en résulte. La déperdition hydrique est souvent aggravée par une hyperthermie, des vomissements. Une diurèse horaire de 250 ml voir plus, est fréquente avec glycosurie sans cétonurie.

Le déshydratation est globale mais à prédominance intracellulaire marquée par la sécheresse des muqueuses, l'hypotonie des globes oculaires. La déshydratation extracellulaire lui est associée avec persistance du pli cutanée, hypovolémie entrainant secondairement une hypotension artérielle et une oligurie.

Les signes neurologiques sont discrets et peuvent passer inaperçus chez un malade en réanimation où l'emploi de neuroleptiques est fréquent.

Conditions associées au coma hyperosmolaire, hyperglycémique non cétosique de l'hyperalimentation parentérale

1 - Excès de la quantité totale de perfusion glucosée
2 - Excès de vitesse de perfusion
3 - Diabète patent ou latent
4 - Réponse à l'anesthésie et à la chirurgie en per et post opératoire
5 - Infection locale ou générale
6 - Choc
7 - Traumatismes sévères, fractures majeures ou multiples
8 - Brulures étendues
9 - Traumatisme cranien ou intervention neurochirurgicale
10 - Insuffisance rénale aigue ou chronique
11 - Désordres ou insuffisance hépatiques
12 - Désordres ou insuffisance pancréatiques :
- pancréatite aigue ou chronique
- cancer ou métastases
- fibrose pancréatique
13 - Sujets agés
14 - Enfants prématurés ou nouveaux nés à terme

Tableau n° I : d'après S.J. DUDRICK (16)

L'entrée dans le coma est progressive, c'est un coma peu profond, vigile dont le malade émerge sous des incitations vigoureuses. Myoclonies et crises convulsives ne sont pas exceptionnelles. L'EEG est constamment perturbé mais les anomalies n'ont aucun caractère de spécificité.

La glycémie montre des chiffres toujours supérieurs à 500 mg/100 ml pouvant atteindre 1200 mg/100 ml.

L'absence d'acidocétose est le fait important. Cependant, une acidose lactique peut être associée avec diminution du PH sanguin, hyperventilation "base excess" supérieur à 10 meq/l et un trou anionique de plus de 20 meq.

La natrémie est élevée à 150 meq et plus, avec une natriurèse basse. Les pertes hydriques sont toujours supérieures aux pertes sodées. Elles s'accompagnent toujours d'une hyperchlorémie.

L'hypernatrémie et l'hyperglycémie engendrent une hyperosmolarité plasmatique. Elle est déterminée par la formule :

$$P\ osm : 2\ (Na^+ + K^+) + \frac{Glycémie}{18} + \frac{Urée}{1.4}$$

Elle est largement augmentée, atteignant 470 m osm/l. La formule d'EDELMAN donne l'osmolalité :

$$P\ osm : (Na\ meq/l + 10)\ 2 + (glycémie\ g/l) \times 5,5$$

Elle est supérieure à 320 mosm/kg d'eau.

L'urée qui diffuse facilement dans la cellule ne joue pas dans le gradient osmotique cellule/plasma.

2.1 - PHYSIOPATHOGENIE

La séquence des évènements physiopathogéniques est reproduit par la figure n° **2**.

L'hyperosmolarité apparait secondaire à trois éléments : l'hyperglycémie, l'hyperélectrolytémie et la déshydratation par diurèse osmotique. La diurèse osmotique apparait quand la glycémie dépasse le seuil de réabsorption du glucose au niveau du tube proximal : 180 mg/100ml

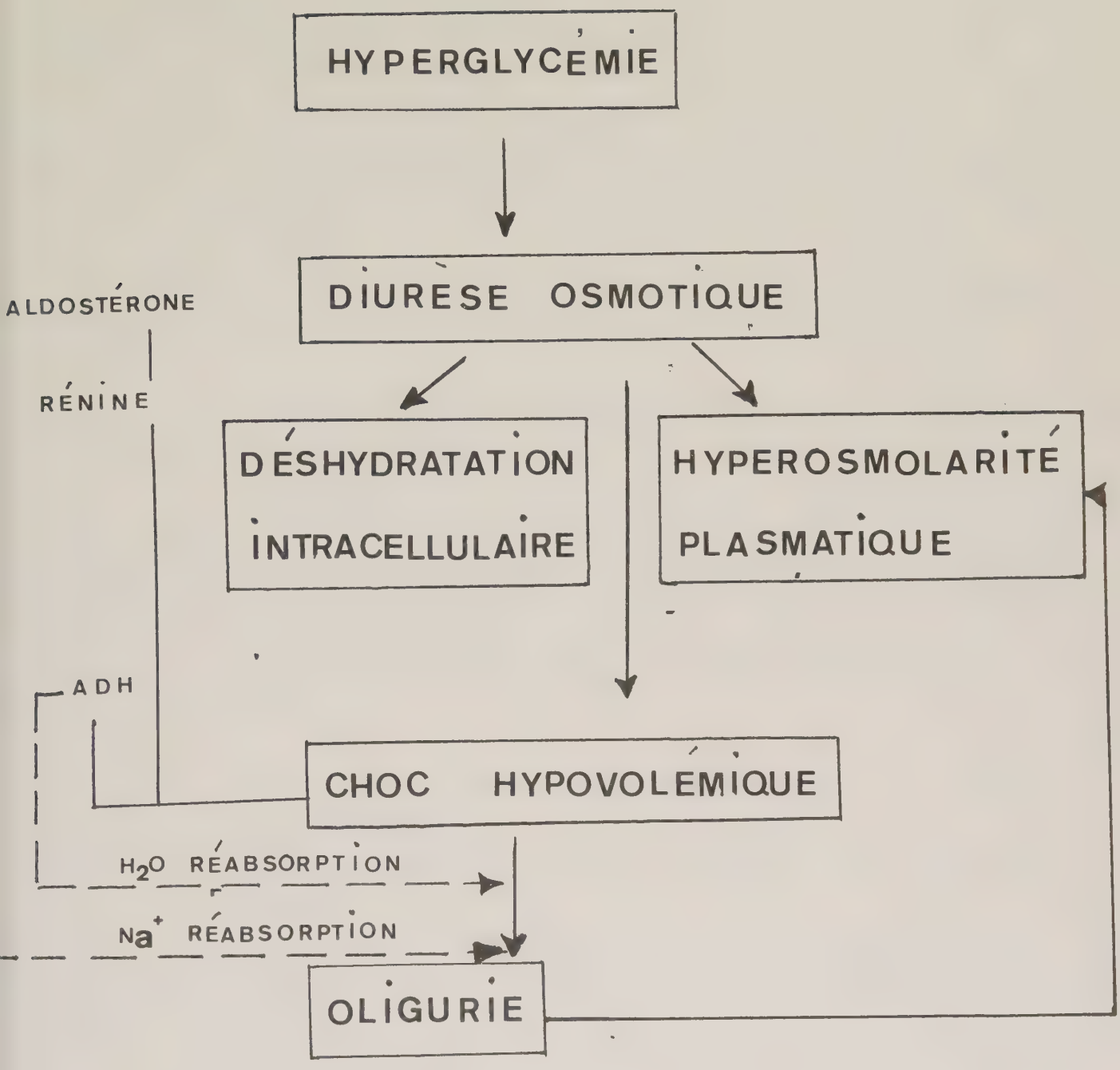


FIGURE N°II : SÉQUENCE DES ÉVÈNEMENTS LIÉS AUX CHANGEMENTS PHYSIOPATHOLOGIQUES ENTRAINÉE PAR L'HYPEROSMOLARITE

Comme le volume plasmatique décroit progressivement, il entraine une chute de la pression sanguine et une réduction de la pression de filtration effective au niveau du glomérule. Elle entraine une baisse du débit urinaire, il apparait une oligurie secondaire.

Or, l'excrétion rénale représente la voie majeure de l'élimination du glucose quand l'utilisation cellulaire est limitée. La réduction du débit urinaire et de l'excrétion du glucose contreburont donc secondairement à majorer l'hyperglycémie et l'accroissement de l'osmolalité plasmatique, véritable cercle vicieux.

Cependant, dans des circonstances normales, le développement de l'hypovolémie entraine la survenue de deux mécanismes compensateurs majeurs mais dont les effets deviennent inéfficaces dans ce syndrome.

2.1 - La secrétion d'hormone antidiurétique : ADH normalement augmente la réabsorption du tube collecteur, mais ce mécanisme ne joue pas sur un volume liquidien réduit.

2.2 - La secrétion de rénine en réponse à l'hypovolémie conduit à la secrétion d'aldostérone qui augmente la réabsorption du sodium et d'eau au niveau du tube distal. Mais pendant la diurèse osmotique, la capacité du tube distal à réabsorber le sodium est diminuée, probablement comme un résultat de al diminution du temps de passage du liquide sans le néphron.

L'hypernatrémie pourtant observée est la conséquence de la diurèse osmotique : les pertes urinaires en eau excèdent invariablement celles du sodium.

L'hyperglycémie pourrait s'entretenir d'elle même par ses effets sur la fonction pancréatique.
L'expérimentation chez des animaux a montré que l'hyperglycémie pouvait produire des changements hydropiques dans les cellules (β) langherhansiennes ZAJTEHUK et Al (72).

Un autre facteur hormonal qui tend à exagérer l'hyperglycémie chez un patient subissant un stress, est la secrétion d'adrénaline et de corticostéroides qui accentuent leeffet hyperglycémique en présence d'une réduction des cellules fonctionnelles (β) pancréatiques.

PLusieurs théories ont été proposées pour expliquer l'absence de cétonémie ches ces patients :

2.1.1 - L'hyperglycémie par elle même peut avoir un effet anticétogénique dû au dépot de glycogène hépatique (MIRSKY)

2.1.2 - Elle serait dûe à un blocage dans la voie métabolique de dégradation des acides gras (JACKSON et FROMAN) .

2.1.3 - La présence d'insuline en petite quantité serait suffisante à inhiber la libération des acides gras libres de dépots graisseux (ZIEGLER) .

2.1.4 - L'augmentation de secrétion des stéroides supprimerait la formation de cétones (SCOTT) .

2.1.5 - La présence même de la déshydratation aurait un effet anticétogénique (JOHNSON) .

De nombreuses études se sont attachées à établir le mécanisme physiopathologique des troubles neuropsychiques :

La déshydratation cellulaire serait resmonsable des signes observés, ainsi que des lésions hémorragiques cérébro-méningées. La rétraction de la masse cérébrale qu'elle entraine peut provoquer la rupture des veines tendues entre la pie-mère et la dure-mère.

Inversement, un mécanisme d'oedème cérébral a pu être évoqué par trouble de la perméabilité membranaire, la cellule gliale ne pouvant plus rejeter son sodium, se gonfle d'eau.

2.2 - PREVENTION

La forte mortalité observée par de nombreux auteurs atteignant des taux alarmants de 40 à 45 %, s'explique par la reconnaissance tardive de ce syndrome et dans quelques cas, par une thérapie inapropriée. La mortalité est en relation directe avec la durée du syndrome et non avec le niveau de la glycémie.

Cependant, les hyperosmolarités survenant au décours d'une hyperalimentation parentérale ne devraient plus se voir. Nous avons vu plus haut, qu'une hyperglycémie pouvait facilement être prévenue.

Une surveillance attentive surtout dans les premiers jours d'hyperalimentation parentérale permettra la reconnaissance précoce de ce syndrome. Elle sera :

2.2.1 - Clinque par diurèse horaire, état d'hydratation, poids,

état de conscience et surtout par la surveillance des perfusions. La perfusion glucosée doit être constante et continue sur 24 heures.

2.2.2 - Para-clinique : glycémie, glycosurie fractionnée, osmolarité du plasma, ionogrammes sanguin et urinaire, bilans hydriques journaliers.

2.3 - TRAITEMENT

Il est complexe. Il comporte la réhydratation par des liquides hypotoniques, la correction du déséquilibre électrolytique associées à la correction de l'hyperglycémie.

2.3.1 - La réhydratation a la priorité : elle doit être précoce massive.

Le problème majeur est d'apporter un soluté hypotonique mais dont l'osmolarité n'entraine pas d'hémolyse. Il semble préférable d'utiliser du soluté glucosé à 2,5 %. On peut éventuellement utiliser un soluté salé isotonique dont l'avantage est de remplacer les déficits en eau et électrolyse sans augmenter l'osmolarité.

Le volume perfusé est variable. Il dépend de l'état de déshydratation et du niveau de la natrémie : il va de 5 à 9 - 10 l/24 h. Les six premières heures, la vitesse de perfusion peut atteindre 500 ml/heure avec controle simultané de la pression veineuse centrale.

2.3.2 - Simultanément, l'insulinothérapie à forte doses favorisera la pénétration du glucose dans la cellule. Elle sera adaptée suivant la glycosurie.

Les besoins en insuline sont variables et il faut savoir qu'après une première dose de 100 unités, peut apparaitre une hypersensibilité à l'insuline puisque le pancréas continue à secréter l'insuline d'où la nécessité de la surveillance bi-horaire de la glycémie et de l'osmolarité. plasmatique afin de prévenir l'apparition d'une hypoglycémie secondaire.

2.3.3 - L'hypokaliémie qui peut apparaitre sera facilement corrigée par des apports appropriés en potassium.

2.3.4 - S'il existe une acidose associée, du bicarbonate de sodium molaire sera utilisé quand le"base excess" sera supérieur à 5 meq /P :

doses en ml : (BE - 5) X poids du sujet X 0,3

La moitié est donnée par injection intraveineuse directe et l'autre moitié par perfusion en 6 à 8 heures.

2.3.5 - L'adjonction d'un anticonvulsivant sera parfois nécessaire.

Ainsi une surveillance attentive permettra le dépistage précoce et la correction des troubles en sachant que l'hyperglycémie et la glycosurie sont facilement réversibles mais que l'apparition d'un coma hyperosmolaire est toujours de sombre pronostic.

3 HYPOGLYCEMIES

L'apparition d'hypoglycémie chez des sujets en hyperalimentation parentérale est presque toujours iatrogène. En effet, on sait qu'une hypoglycémie de rebond peut apparaître quand la perfusion de glucose hypertonique est interrompue brutalement. La secrétion endogène persiste à un niveau élevé alors que l'apport glucosé est arrêté.

La reconnaissance clinique est d'autant plus difficile qu'il s'agit le plus souvent de sujets sous sédatifs.

Les sueurs abondantes ne sont pas toujours présentes.

L'hypoglycémie pourra être évitée par un certain nombre de précautions :

3.1 - La perfusion glucosée doit toujours se faire de façon continue sur 24 h et à débit constant afin d'éviter les fluctuations de la glycémie.

3.2 - Elle ne sera jamais interrompue pour passer du sang, des amino-acides ou des lipides qui seront au contraire, administrés en dérivation.

3.3 - Si les solutions hypertoniques doivent être arrêtées , elles seront remplacées dans un premier temps par des solutions isotoniques ou par un chevauchement avec la reprise d'alimentation orale.

PROTÉINES

Le problème central de la nutrition parentérale est l'équilibration de la balance azotée.

Ainsi , il est nécessaire d'assurer chez un adulte un "pool azotée" de 0,5 g N/kg (tableau n°3)

Deux types de solutions sont à notre disposition:

- les solutions d'acides aminés synthétiques
- les hydrolysats de protéines (caséine ou fibrine)

L'utilisation de ces solutions a ses inconvénients propres et a entrainé un certain nombre de complications.

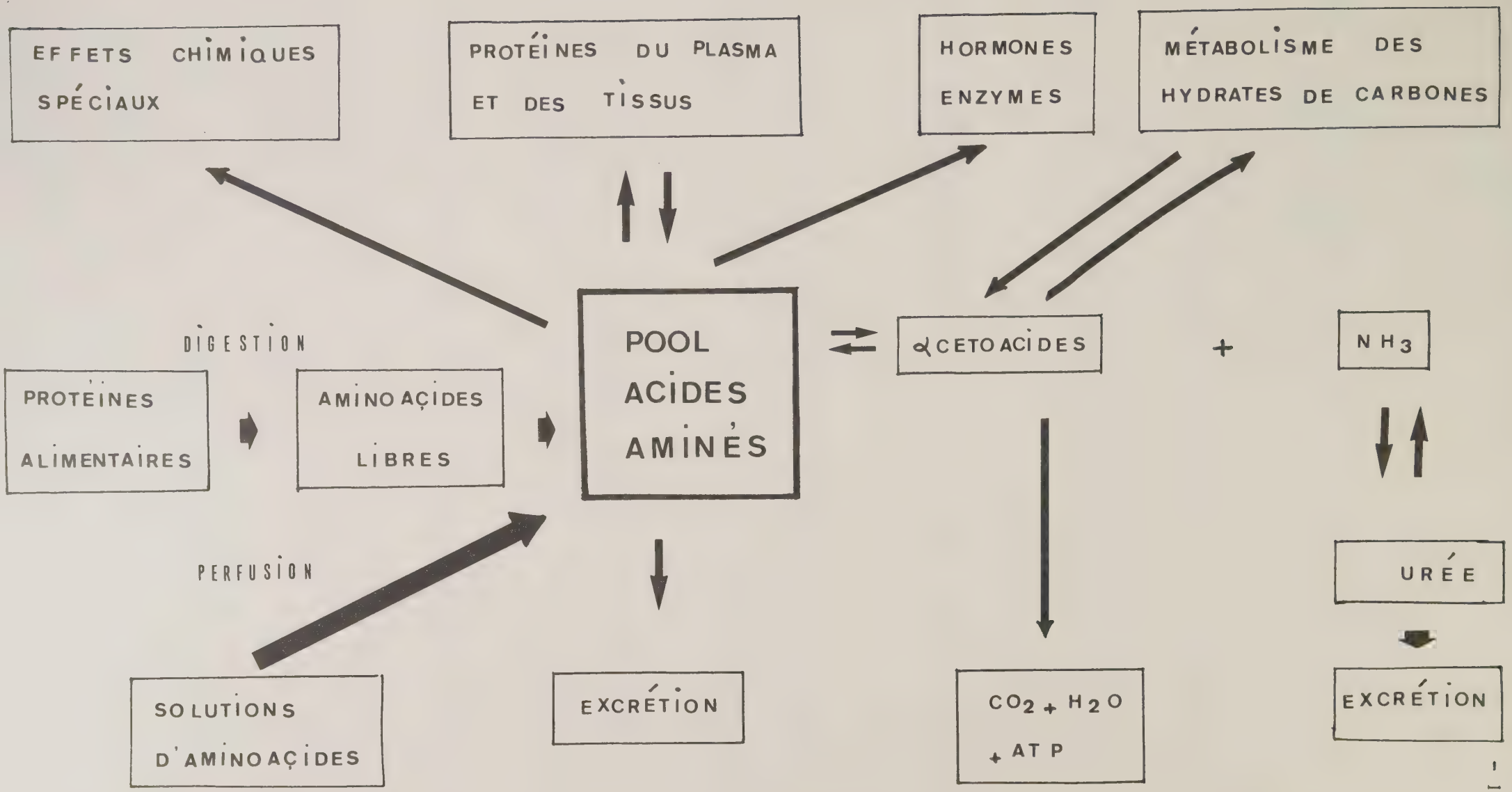
1 - ACIDOSE METABOLIQUE

Elle est citée pour la plupart des auteurs CHAN (8),HEIRD (31) DUDRICK (16) chez des enfants mais aussi chez quelques adultes.

Elle se traduit par un syndrome de détresse respiratoire et biologiquement par une hyperchlorémie . La balance azotée est par ailleurs équilibrée , il n'y a pas de perte de poids . On ne note pas de cétonémie ni d'élévation de l'urée sanguine.

Des chiffres de PH inférieurs à 7,20 ont pu etre notés ainsi que un"base excess" pouvant atteindre - 20 meq/l .

TABLEAU N°III



PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ACIDOSE

Elle est complexe.

Elle implique la production d'acide endogène du métabolisme intermédiaire des acides aminés et organiques ausi bien que l'acidité titrable des perfusats.

Elle met en cause les acides produits par le métabolisme cellulaire ausi bien que l'élimination de ces métabolites finaux soit sous forme de CO2 à travers le poumon, soitsous forme d'acides non volatils par les reins.

L'excrétion rénale acide est facilement déterminée et consiste en la somme de l'acidité titrable urinaire (TA) plus l'ammoniaque (NH_4^+) moins les bicarbonates (HCO_3) :

$$NAE : (TA + NH_4^+) - (HCO_3^-)$$

La mesure journalière de cette excrétion acide nette permet d'éliminer la possibilité d'un défaut d'excrétion des ions H^+.

De même, on peut écarter définitivement les pertes excessives de bases par voie digestive.

WILLIAM HEIRD (31) en se basant sur la composition des solutés d'acides aminés perfusés émet l'hypothèse d'un excès d'apport exogène soit d'ions H^+ (acides non métabolisables in vivo) soit de précurseurs d'ions H^+ : substances donnant in vivo des voies H^+ sous l'effet du métabolisme intermédiaire.

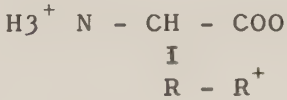
La première proposition peut être étudiée par la mesure in vitro de l'acidité titrable des solutions perfusées.

Il a été montré ainsi que les hydrolysats de protéines ont une acidité titrable plus élevée (26 à 40 meq /l) que les solutions d'A.A synthétiques (24 meq/ l). Cependant les patients recevant des hydrolysats de protéines ne développent pas d'acidose alors que elle apparait avec les amino acides synthétiques ce qui suggère que la perfusion d'ions H^+ préexistantes n'est pas un facteur important?

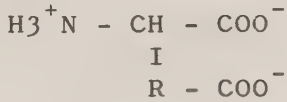
Mais la connaissance de l'AT in vitro de la solution n'est pas suffisante pour déterminer son effet sur l'équilibre acidobasique in vivo. En effet, seuls les ions H^+ accompagnés d'un anion non métabolisable exerçant un effet acidobasique net. Or, ils ne représentent quantitativement qu'une petite partie de l'AT totale ce qui ne peut rendre compte de l'acidose observée.

La seule possibilité restante est que les solutions contiennent un excès de précurseurs métaboliques d'ions H^+.

Les acides aminés chargés positivement tels l'arginine, l'histidine et la lysine se conduisent comme des cations métabolisables



Les acides aminés chargés négativement se conduisent comme des anions métabolisables :



L'excès de cations métabolisables reflété par le trou cationique peut constituer une source d'ions HP.

Or la majorité des solutions d'aminoacides synthétiques a un trou cationique.

Le trou cationique mesure la charge acide potentielle seulement s'il est composé d'amino acides cationiques.

Fondamentalement, il existe trois destinées possibles pour ces aminoacides :

1.1 - Ils peuvent être excrétés inchangés dans les urines et même s'il apparait une aminoacidurie, ils n'auront pas d'effet appréciable sur l'équilibre acido basique.

1.2 - Ils peuvent être catabolisés : or, un tel catabolisme libère des ions H^+, cette voie peut donc avoir un role important dans la production de l'acidose observée. 50% approximativement de l'azote fournie par l'alimentation parentérale apparait dans l urine sous forme d'urée.

1.3 - La dernière voie est l'anabolisme de nouvelles proteines (voir tableau n° IV).

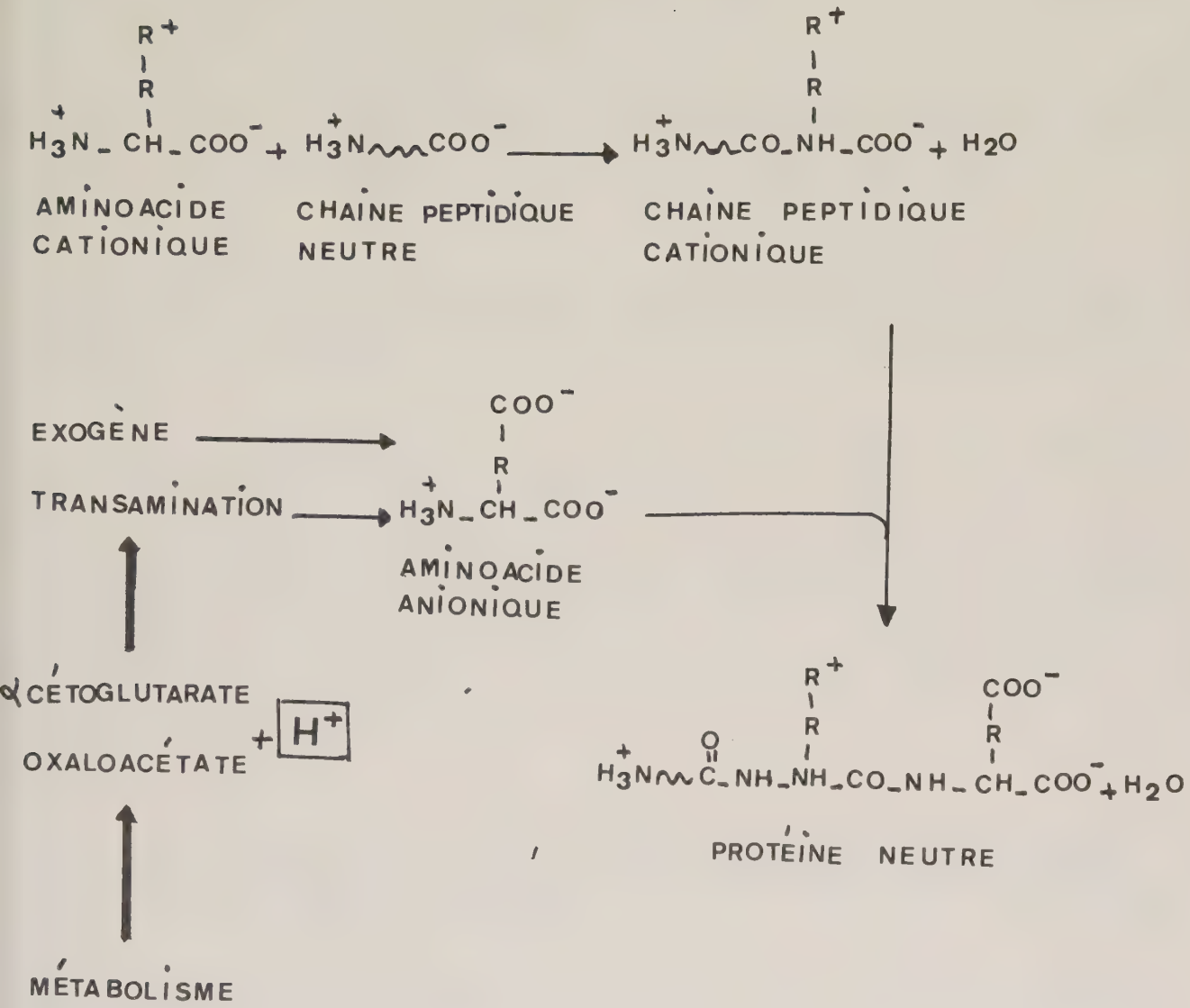


TABLEAU N° IV

La charge positive d'aminoacide cationique est retenue lors de son incorporation dans la chaine peptidique neutre.

Cependant, si les proteines cellulaires contiennent un excès de chaines chargées négativement (glutamate, aspartate) les deux charges opposées s'accoleront et il n'y aura pas d'effet acidobasique.

Ces chaines chargées (-) peuvent être présentes dans la solution perfusée : aucun effet acidobasique ne sera observée. Elles peuvent être produites aussi par transanimation endogène de cétoglutarate et oxaloacétate : la formation in vivo de ces deux corps libère des ions H^+.

La majorité des solutions d'aminoacides ne contiennent pas d'amino acides anioniques et seul l'apport d'aspartates ou d'acétates dans ces solutions pourra compenser partiellement la libération par le métabolisme endogène, des ions H^+.

Les auteurs américains ont ainsi observé des cas sévères d'acidose chez des patients recevant ces préparations.

La perfusion d'hydrolysats de proteines ne produit pas d'acidose bien qu'ils contiennent des aminoacides cationiques : mais ils possèdent aussi des glutamates et aspartates en quantités à peu près équivalentes des cations. Il n'y aurait pas ainsi de production endogène d'ions H^+. Par contre, ces hydrolysats contiennent aussi des peptides chargés (-) reflétés par le trou anionique. Ils représentent ainsi, s'ils sont utilisés, une charge potentielle alcaline.

Cette hypothèse de HEIRD n'est pas entierement correcte. CHAN a montré récemment, que les solutions d'aminoacides et les hydrolysats de proteines avaient des propriétés définies acidogéniques indépendantes des trous cationiques et anioniques.

Il a ainsi mis en évidence, un accroissement de la production endogène acide (multipliée par 4 à 16 fois)

La production acide nette est définie par le gain journalier d'acides non carboniques et non métabolisables. Elle comprend la production d'acide sulfurique et l'excrétion d'anion organique.

Ceci est illustré par le tableau n° V

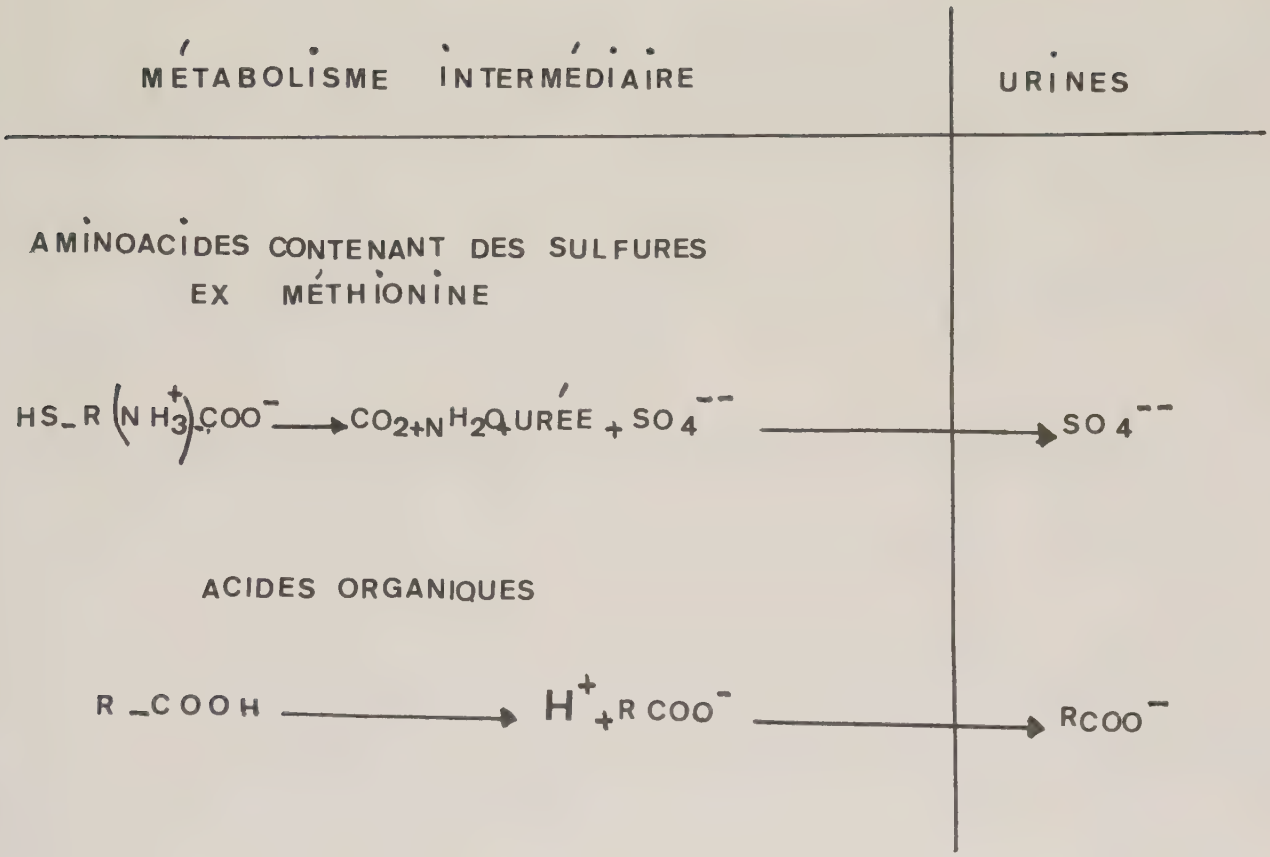


TABLEAU N°:V PRODUCTION ACIDE ENDOGÈNE
(LEMANN ET RELMAN)

1.1.1- Le premier composant majeur de la production acide endogene est l'acide sulfurique venant du métabolisme des acides aminés. Elle est basée sur l'oxydation des aminoacides sulfurés : voie proposée par LEMANN et RELMAN (38)

Ainsi deux ions hydrogènes sont produits comme conséquence de l'oxydation du sulfure de la méthionine en sulfate dans un milieu aqueux.

De cette façon, en mesurant les concentrations urinaires de sulfate on peut extrapoler la quantité d'ions H^+ libérés à l'intérieur de l'organisme, les reins étant la seule voie d'élimination.

1.1.2 - Le deuxième composant vient du métabolisme des hydrolysats de carbones neutres lipides, proteines. Ils peuvent être dissociés en anions organiques avec libération de quantités équivalentes d'ions H^+.

Si ces anions organiques sont complètement métabolisés en CO2 et H2O, ces ions H^+ seront recapturés et n'auront pas d'effet acidobasique.

Mais s'ils sont excrétés dansles urines, ils laisseront une quantité égale d'ions H^+. Ainsi la mesure des anions organiques urinaires nous donnera la quantité d'ions H^+ produits.

Ces deux mécanismes constituent les composants majeurs de la production endogène acide chez l'adulte.

Cette production est très rapide et varie suivant le métabolisme cellulaire mais aussi avec la composition des aminoacides perfusés.

La production endogène acide est de 2 à 3 meq/kg/24h sous perfusion glucosée seule et l'excrétion acide nette approche la même valeur ce qui fait une balance acidobasique à peu près nulle. La production d'acide sulfurique représente à peu près 25% de la production endogène totale. Elle augmente de 4 à 10 fois sous perfusion d'aminoacides. Elle est plus élevée avec les solutés synthétiques AA (60 à 80% de la production totale) qu'avec les hydrolysats de caséine (50%).

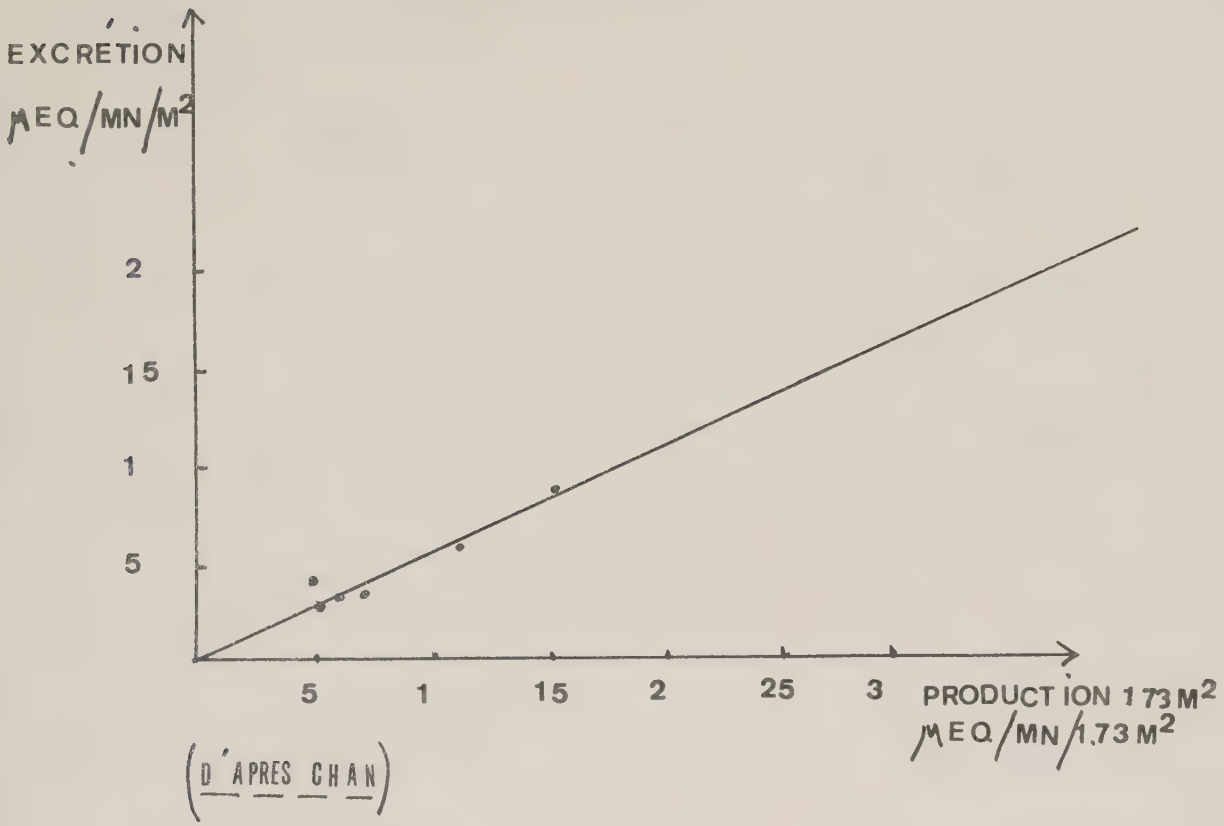
L'inverse est observé pour la production d'acide organique H^+OA.

Ceci reflète la qualité et la quantité des acides aminés soufrés des différentes solutions. La production totale pourtant est à peu près identique pour les deux types de solutions.

La valeur absolue de l'excrétion acide rénale est augmentée de la même façon sous perfusion d'aminoacides.

La figure VI montre une relation linéaire entre la production acide nette et l'excrétion rénale :

FIGURE N:VI



Cette courbe montre ainsi la regression de l'excrétion acide sur la production. En effet, les reins excrètent seulement 65% de la production.

Une partie seulement des 35% restants est neutralisée par les tampons extracellulaires comme l'indique la diminution des bicarbonates et le "base excess". Ceci suggère un mécanisme inconnu de tampons non extracellulaires.

Ce déséquilibre entre la production et l'excrétion entraine une accumulation d'acides qui intervient probablement dans le développement de l'acidose.

Il ressort de cette étude faite par CHAN que la haute AT des solutions est une explication insuffisante et trop simple.

Une autre variable non mentionnée par HEIRD pouvant intervenir est l'hyperammoniémie observée par GHADIMI (25) et JOHNSON (34); un chapitre spécial étudiera ce problème.

De même, le métabolisme du calcium peut jouer dans la balance acidobasique (CHAN) .

Cette étude montre les effets acidobasiques complexes de l'hyperalimentation parentérale.

2 - HYPERAMMONIEMIES

Certaines formes avancées d'affactions hépatiques ainsi que les déficits enzymatiques du cycle de l'urée sont des causes bien connues d'hyperammoniémie.

Cependant, récemment des cas d'hyperammoniémie ont été observés à la suite d'hyperalimentation parentérale avec des solutions contenant des hydrolysats de caséine ou de fibrine comme source azotée par JD JOHSON (34) et GHADIMI (25).

L'analyse du contenu des solutés montrèrent des concentrations élevées en ammoniaque libre de 17 à 32 µg/100ml pour les hydrolysats de fibrine et de 10 à 31 µg/100 ml pour les hydrolysats de caséine.

W. HEIRD (30) décrit des hyperammoniémies avec l'utilisation des aminoacides synthétiques contenant des quantités négligeables d'ammoniaque. La teneur en ammoniaque ne serait donc pas entièrement responsable.

2.1 - Les signes cliniques apparaissent après plusieurs semaines d'alimentation parentérale totale. La balance azotée est équilibrée par un taux de 2 à 3 g/kg/J d'aminoacides.

Ils consistent en une léthargie, une diminution de la réactivité suivie de tremblements des extrémités pouvant aller jusqu'au grand mal épileptique.

Les auteurs trouvèrent chez certains patients des anomalies fonctionnelles hépatiques : élévation de la bilirubine totale, élévation des transaminases SGOT, SGPT , ainsi que du lactique déshydrogénase : LDH et des phosphatases alcalines et dans quelques cas une cholestase.

Le taux d'ammoniémie peut atteindre 800 µg/100 ml (chiffre observé chez un enfant). Les chiffres ches les adultes sont plus bas.

L'arrêt de l'apport protéique entraine une résolution des signes cliniques ainsi que des anomalies hépatiques lorsque l'ammoniémie revient à un niveau supranormal.

Il n'a pas été établi de correllation précise entre la quantité d'azote contenu dans les soljtions et l'ammoniémie ainsi qu'entre l'excrétion urinaire et l'ammoniaque, urée urinaire et ammoniémie.

2.2 - Essai de pathogénie

Le mécanisme de l'hyperammoniémie n'est pas clair mais plusieurs possibilités ont été considérés :

2.2.1 - Pour JOHNSON (34) l'augmentation de la concentration en ammoniaque des solutés serait en partie responsable, du moins, pour les hydrolysats de protéines.

La production endogène de NH_3 associée à cet apport exogène dépasserait la possibilité du cycle uréique de KREBS HENSELEIT (voir figure n° VII).

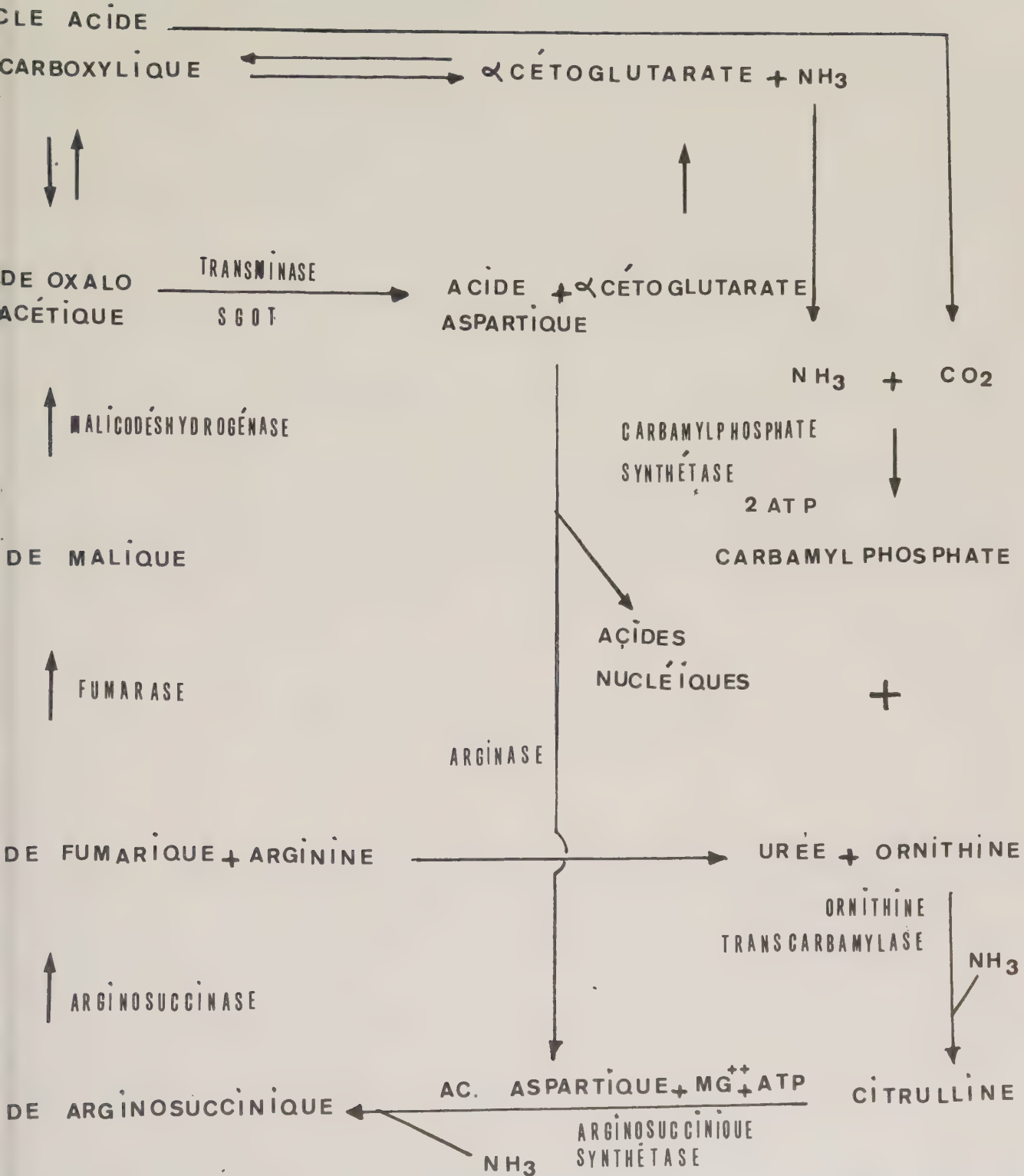
Cet excès de NH_3 exogène pourrait expliquer pour GHADIMI (25) les anomalies fonctionnelles hépatiques. Bien que l'élévation de l'urée sanguine avec augmentation parallèle de l'excrétion uréique soit le témoin d'une accélération du cycle de KREBS HENSELEIT, celui-ci serait bientôt dépassé par les quantités anormales de NH_3 exogène. L'augmentation parallèle de la production d'ion H^+ pourrait intervenir dans le mécanisme de l'acidose observée au cours de l'hyperalimentation.

2.2.2 - Cependant l'observation d'hyperammoniémie avec des solutions d'aminoacides synthétiques (à basses concentrations NH_3) requiert certainement une étiologie différente de celle de JOHNSON.

La composition des solutés perfusés pourrait avoir créé un déséquilibre des acides aminés entrainant une hyperammoniémie.

FAHEY (21) a montré que la perfusion d'acides aminés essentiels seuls entrainait une hyperammoniémie qui était corrigée par administration d'arginine.

La quantité d'arginine nécessaire augmente avec le potentiel ammonio formateur des acides aminés contenus dans la solution et avec l'état nutritionnel du sujet.



GURE N°VII : CYCLE DE KREBS HENSELEIT

AInsi pour HEIRD (30) le déficit en arginine des solutés d'aminoacides synthétiques entrainerait une efficacité moindre des cycles de l'urée et serait responsable de l'hyperammoniémie.

La correction des troubles par addition de 0,5 à 1 mmoles/kg/J de chlohydrate d'arginine est un argument supplémentaire du déficit en arginine des solutions.

Des déficits en aspartates, glutamates dans le profil des aminoacides des solutés peuvent aussi intervenir.

2.2.3 - De nombreuses expériences ont montré la relation entre l'hyperammoniémie et les signes cliniques : coma, convulsions.

C'est S.P. BESSMAN (1958) qui fournit l'hypothèse la plus probable du coma. Il s'est basé sur la réversibilité de la réaction dépendante de la glutamique déshydrogénase.

Pour G. LABORIT (1966) le mécanisme du coma serait dû à une insuffisance en NADPH2, c'est à dire à un état d'oxydation élevé du tissu cérébral. Nous en verrons l'intérêt dans le traitement. Les substances réductibles sont capables de retarder les convulsions et la mort dans l'intoxication au clNH4 (LABORIT 1968).

3 - DESEQUILIBRE SERIQUE EN AMINOACIDES

Des anomalies dans l'aminogramme sanguin notées par GHADIMI (25) après perfusion d'hydrolysats de protéines et par MONNENS (46) après perfusion d'aminoacides cristallisés, suggèrent la possibilité d'un déséquilibre dans la balance des acides aminés, d'antagonisme ou de toxicité.

Des taux élevés pouvant atteindre le double de la valeur normale furent constatéss en méthionine, lysine, thréonine, glycine et sérine.

On connait l'effet nuisible d'un niveau élevé permanent sur le développement du cerveau.

Nous avons vu l'importance que peut avoir l'élévation de certains aminoacides telle la méthionine dans le déterminisme de l'acidose métabolique.

A l'inverse, une réduction de certains acides aminés,tels acide glutamique, aspartique ou arginine, peut entrainer une hyperammoniémie.

L'élévation anormale de chaque aminoacide aurait un effet cumulatif, synergique vis à vis des autres aminoacides.

Un travail récent de MUNBO indique que le niveau des aminoacides libres dans le plasma pourrait régler les secrétions d'hormone de croissance, adrénocorticoides, du glucagon aussi bien que de l'insuline. Ils agiraient comme des régulateurs "feed back".

4 - PREVENTION DES COMPLICATIONS LIEES AU METABOLISME PROTEIQUE

Elle nous amène à la notion de solution idéale protéique.

Il ressort de toutes les études faites qu'il est préférable d'utiliser des solutions d'aminoacides synthétiques.

Les hydrolysats de proteine ont un caractère élevé en ammoniaque et renferment une certaine fraction d'N sous forme peptidique mal utilisé et excrété rapidement par les reins.

La solution idéale doit répondre à un certain nombre de critères :

4.1 - La valeur bilogique d'une solution est dépendante du profil des acides aminés essentiels ; cette valeur biologique doit être entre 70 et 100.

4.2 - La présence d'aminoacides semi essentiels est aussi importante. Bien que ceux-ci puissent être synthétisés in vivo, nous avons vu l'importance des troubles engendrés par le déficit en arginine dans le mécanisme de l'hyperammoniémie, et le role de l'aspartate et du glutamate dans l'acidose.

4.3 - Une meilleure utilisation et un bilan azoté plus positif sont obtenus avec un mélange de tous les aminoacides essentiels et dix non essentiels.

4.4 - La proportion optimale des aminoacides essentiels par rapport à l'azote total est défini par le rapport E/T. Il devra se rapprocher le plus de celui des proteines corporelles égal à peu près à 3.

4.5 - De la même façon est défini un rapport A/E qui est la quantité d'un aminoacide essentiel sur le total des aminoacides essentiels.

4.6 - Seuls les formes "L" des aminoacides peuvent être utilisées pour la synthèse des proteines corporelles, les formes "D" sont en partie excrétées inchangées dans les urines et en partie désaminées.

4.7 - Le contenu en glycocolle devra être faible, celui-ci entraine à fortes doses des réactions toxiques qui s'apparentent à celles rencontrées dans l'hyperammoniémie.

Parmi les diverses solutions disponibles sur le marché, il semble que la VAMINE répond le mieux aux besoins particuliers en aminoacides : elle contient de l'aspartate, du glutamate et de l'arginine en quantités importantes et peu de glycocolle, conditions qui normalement devraient prévenir les complications décrites.

La ration journalière recommandée par LILJEDAHL est pour un adulte de 2g/kg/jour ; la meilleure utilisation se fera par un apport de 150 à 200 calories sous forme d'hydrate de carbone pour 1g d'azote.

5 - TRAITEMENT

5.1 - Le traitement de complications liées au métabolisme des protéines, l'acidose métabolique et l'hyperammoniémie, comporte des éléments communs :

5.1.1 - apport de glucosé hypertonique, insuline, DBPM,(Dextran 40.000), et neuroplégie dans la lutte contre l'hypoxie tissulaire et le rétablissement d'une microcirculation correcte. Les promazines d'autre part, vont orienter le métabolisme du glucose vers la voie des pentoses en oxydant le NADPH2 et permettrent ainsi à l' α cétoglutarate d'accepter le NH3 (figure n°VIII).

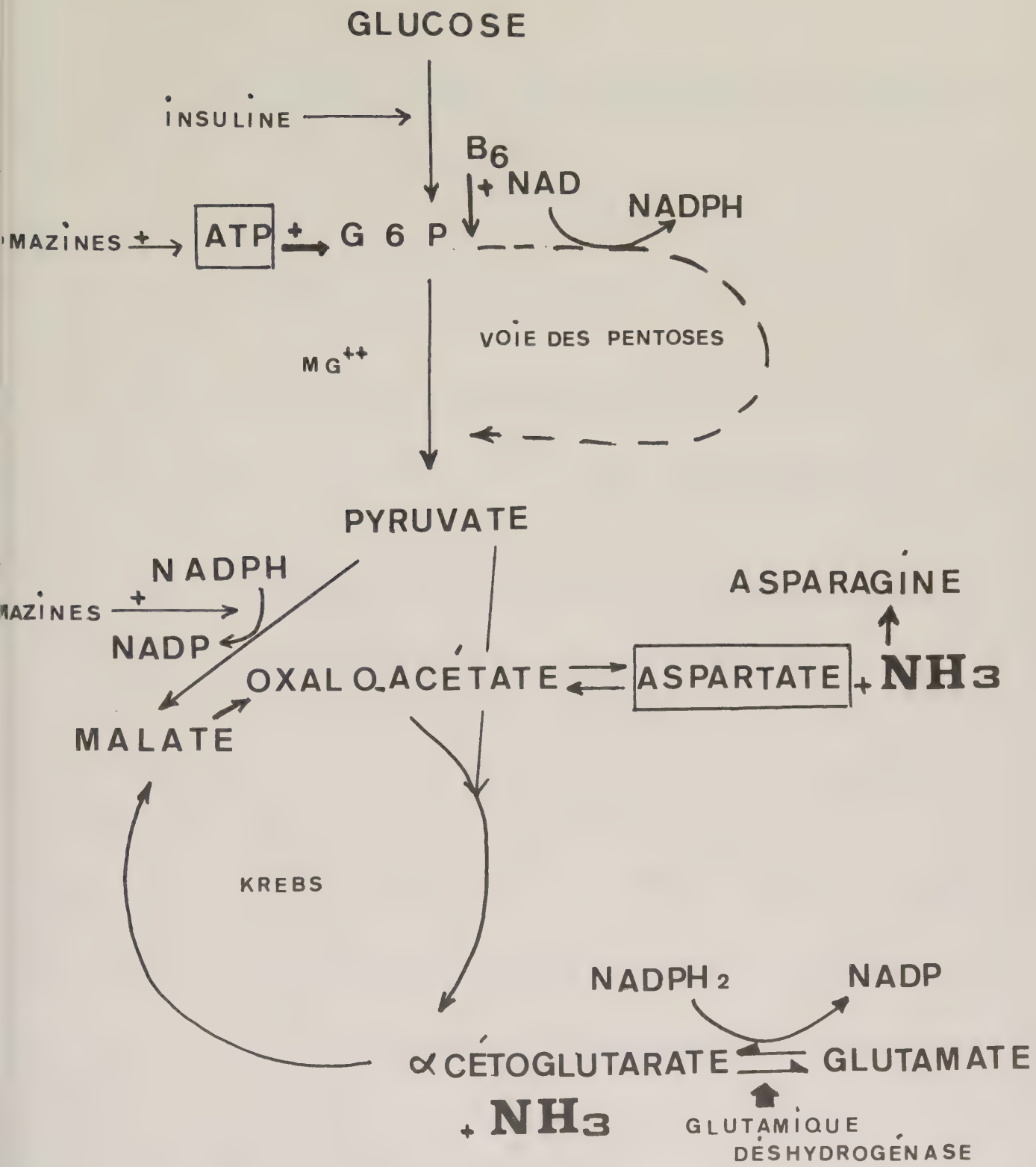


FIGURE N°VIII

5.1.2 - apport d'aminoacides glycoformateurs tels l'aspartate sous forme d'aspartate double de K ou de Mg ou aspartate de pyridoxine. Ils vont :

- transporter du NH3 en formant de l'asparagine
- stimuler la formation d'urée dans le cycle de Krebs Henselei
- entrer dans le Krebs par désamination et production d'oxalo-acétate.

5.2 - Le traitement de l'hyperammoniémie comporte en outre :

5.2.1 - l'apport d'agents de détoxification ammoniacale : nous avons vu :

- l'aspartate mais aussi le glutamate
- l'arginine sous forme d'orotate plus que sous forme de chlorhydrate trop riche en H^+
- de l' α cétoglutarate d'ornithine (ORNICETIL)
- d'orotate de lysine (LYSORTINE)

5.2.2 - Le controle des sources intestinales de NH3 par :

- DUPHALAC (lactulose) par la sonde gastrique
- par antibiothérapie locale : Néomycine par sonde gastrique

5.3 - Le traitement de l'acidose métabolique comporte en plus :

5.3.1 - Le tamponnement de l'acidose par du bicarbonate de sodium.

5.3.2 - La dihydroxyacétone a été proposée par LABORIT (1966) Elle oxyde le NADH2 et réactive la glycolyse.

Ce traitement comporte deux éléments : la correction des troubles par des substrats appropriés et l'orientation métabolique de substrats énergétiques.

LIPIDES

HISTORIQUE

C'est COURTEN qui le premier en 1679 administra en intraveineux de l'huile d'olive à un chien.

Pendant une épidémie de choléra à Torento en 1873 ,HODDER injecta du lait à ses patients.

En 1890 de l'huile camphrée fut donnée par voie veineuse chez des patients cardiaques sans incidents graves.

Mais c'est en 1920 que YAMAKAWA Et ses collaborateurs au Japon utilisèrent pour la première fois des émulsions lipidiques : le Yanol.Ils notèrent peu d'incidents.

En 1940 STARE et collaborateurs commencèrent à étudier l'utilisation clinique des émulsions lipidiques.

L'industrie pharmaceutique devint interessante vers le milieu de l'année 1950. Le laboratoire UPJOHN introduisit le LIPOMUL ,1ère émulsion commercialisée aux USA.

L'apparition d'un syndrome appelé par beaucoup "the overloading syndrom" refroidit l'enthousiasme initial. Il fut ainsi retiré du marché américain et depuis cette date n'a pas encore réapparu officiellement.

Pourtant aux USA de 1945 à 1966 beaucoup d'études expérimentales se firent chez des animaux et humains : WADDELL et Col 1955 (69) , STARE et GEYER, FREEMAN et MENG 1958 , SCORER 1959 .

En 1959 un allemand BRAUN introduisit une autre émulsion appelée LIPOFUNDIN.

En 1960 WRETLIND et ses collaborateurs permettent la commercialisation de l'INTRALIPIDE à partir d'une émulsion de lécithines,huile de soja. Elle est utilisée aujourd'hui en Europe .

En France , les essais cliniques furent tardifs : MICHEL 1960 L'expérimentation de l'INTRALIPIDE fut entreprise à Nancy .L'emploi du LIPIPHYSAN fut étudié par HUGUENARD (63)

En 1962 , au congrès d'anesthésiologie de montpellier DELIGNE fit une étude remarquable sur les lipides utilisables par voie intraveineuse.

Il est difficile , voire impossible de fournir suffisament de calories sous forme d'hydrates de carbones et d'amino-acides pour satisfaire les besoibs caloriques d'un patient dont le métabolisme est largement augmenté par les besoins supplémentaires d'une maladie , d'une intervention, enfin de tout traumatisme.

Aussi , grâce à leur densité calorique: 9 calorie par gramme; les lipides peuvent etre utilisés au cours de l'hyperalimentation parentérale ce qui permet d'éviter une surchage en liquides hyperosmotiques. En effet les émulsions lipidiques sont osmotiquement inertes quand elles sont injectées.Une haute concentration lipidique peut etre donnée sans influencer l'osmolalité du plasma .

Nous pouvons nous demander à la lumière actuelle de nos connaissances dans le domaine du métabolisme lipidique, quels sont les inconvénients et les complications que peut entrainer l'utilisation journalière d'émulsions lipidiques. C est un problème très discuté.

Dans un premier temps , à partir des notions tirées de l'expérimentation animale , nous décrirons les incidences des lipides exogènes injectés sur les différents organes et les perturbations qu'ils devraient entrainer; et nous ferons ensuite la comparaison avec les troubles cliniques et biologiques observés in vivo chez l'homme au cours de l'hyperalimentation parentérale.

Nous distinguerons deux types de réactions : les réactions immédiates observées avec l'étude de la toxicité aigue , et les réactions tardives après des perfusions prolongées d'émulsions lipidiques avec l'étude de la toxicité chronique.

1 - LES REACTIONS IMMEDIATES et TOXICITE AIGUE

La toxicité aigue , ainsique les effets pharmacologiques des émulsions lipidiques actuellement utilisées : celles à base d'huile de soja type INTRALIPID sont minimes

Cependant des réactions immédiates dites "colloidales" furent observéés fréquemment avec l'emploi d'émulsions à base d'huile de coton type LIPOMUL qui fut la première émulsion commercialisée.

Ces réactions d'intolérance immédiate consistent en : sueurs , frissons , modifications vaso-motrices à type de bouffées de chaleur ,douleurs diffuses précordiales,lombaires,dorsales,musculaires , foetor , eruptions , asthénie , agitation , modifications thermiques et tensionnelles à type d'hypotension et collapsus , nausées et vomissements .

Ces réactions s'observent essentiellement avec certaines émulsions quand elles renferment des phosphatides de soja , des émulsionnants synthétiques type polyéthylène polypropylène glycol et que leur administration est rapide .

Souvent également , ces réactions sont dues à des impuretés ou sont de type pyrogéniques .

L'action particulière des phosphatides sur la respiration et la circulation a bien été étudié par WRETLIND (63) . Il a montré que les phosphatides de soja exercaient un effet biphasique sur la TA : hypotension avec bradycardie puis hypertension avec tathycardie.; de même sur le plan ventilatoire : une apnée suivie d'une polypnée. L'apnée et la bradycardie seraient liées au réflexe de Bezold Jarisch à partir des récepteurs situés dans l'artère pulmonaire .

Les phosphatides de jaune d'oeuf entrant dans la composition de l'INTRALIPID n'affecte pas la pression artérielle ni la respiration même à des doses élevées .

Les seules réactions observées avec les émulsions d'huile de soja furent de simples élévations de température , frissons et une tendance à la somnolence peut etre dus à une perfusion trop rapide.

2 - LES REACTIONS TARDIVES et TOXICITE CHRONIQUE

Elles sont d'un grand intérêt , car leur observation fréquente pourrait limiter l'utilisation à long terme des différentes émulsions lipidiques.

Des études expérimentales faites chez le chien ont été nombreuses: COHN et Col (1960) avec le LIPOMUL, ELSTER (1962) avec le LIPOFUNDIN ,EDGREN (1964) , HAKANSSON (1965) ,.HALLBERG,SCHUBERT et WRETLIND en 1966 ont fait des études comparatives de toxicité à long terme avec les émulsions d'huile de coton et de soja. L'administration intraveineuse des émulsions d'huile de coton s'avéra toujours mortelle , alors que les chiens perfusés avec l'émulsion d'huile de soja survécurent et n'eurent que de très légères réactions.

Ces essais de tolérance à long terme chez les chiens ont révélé des différences entre les deux principaux types d'émulsions injectables.

Les résultats expérimentaux avec les émulsions d'huile de coton sont semblables à ce que les anglo-saxons observèrent avec le LIPOMUL chez l'homme et qu'ils décrirent sous le nom de "Overloading Syndrom" ou syndrome de surchage lipidique.

Ces différences expérimentales ne correspondent pas toujours exactement à des différences cliniques.Ainsi l'étude clinique du LIPIPHYSAN faite par HUGUENARD donne des résultats très satisfaisants.

La première manifestation de surchage est la clarification lente du sérum après perfusion due à l'hyperlipémie précédant l'infiltration graisseuse du systéme réticulo-endothélial.

2 1 ⇒ Les signes cliniques et biologiques correspondant au syndrome de surchage sont surtout hépatiques.

On note des troubles digestifs à type de nausées,vomissements , anorexie , douleurs gastriques.

Des signes généraux avec apathie , malaise , céphalées , température au dessus de 38°

Une hépatosplénomégale et souvent un ictère et des hémorragies .

Le retentissement biologique est notable

Il existe une hyperlipémie de rétention portant sur les lipides totaux , les lipoprotéines , du cholestérol total .

Les protéines totales sont diminuées avec baisse de l'albumine et augmentation des fractions $\alpha 2$ - $\beta 1$ et γ globulines

Il existe surtout des désordres hépatiques portant sur l'épreuve de la BSP avec une rétention accrue et des tests de floculation perturbés.

Il faut noter également l'augmentation de la secrétion gastique après perfusions prolongées et abondantes et voire la possibilité de déclencher des poussées ulcéreuses.

Histologiquement, il s'agit d'une stéatose hépatique surtout mais aussi splénique et éventuellement pulmonaire.

Ce syndrome de surchage globale ne fut pratiquement pas observé avec les émulsions d'huile de soja ou alors avec des doses considérables dépassant nettement celles utilisées en clinique.

Cependant , qu'elle que soit la préparation d'émulsion lipidique , tous les auteurs ont noté la présence d'un pigment viscéral spécial après perfusions abondantes et prolongées . Ce dépot fut reconnu en 1957 par MEYER (45) chez des chiens recevant du LIPOMUL et appelé par THOMPSON "intravenous fat pigment".

On le retrouve au niveau dusystème réticulo-endothélial : foie, rate , poumons . Son apparition ne coincide pas obligatoirament avec la stéatose. Son origine , sa signification pathologique n'ont pas encore été nettenment établi.

La présence de ce pigment semble n'avoir aucun retentissement sur la tolérance des émulsions et il n'a pas été montré d'autre part , que de grandes quantités de pigment pouvait altérer la fonction hépatique pendant ou après la perfusion (THOMPSON 1965).

GRIEM émet l'opinion que ce pigment contiendrait du fer sous forme de composé inorganique. Pour DELIGNE ,il pourrait etre considéré comme le reflet d'une certaine hémolyse.

2 2 - Le retentissement hématologique

Une anémie a pu s'observer avec les émulsions anciennes perfusées pendant une longue période.

Il s'agit d'une anémie hémolytiuqe comme en témoigne l'augmentation de la fragilité osmotique et mécanique des hématies , une bilirubinémie élevée ,élévation de l'hémoglobine sérique , une sphérocytose avec réticulocytose (UPJOHN)

Cette anémie a surtout été décrit avec les émulsions d'huile de coton et est maintenant rarement observée.

Elle serait due à l'apparition de lysolécithines par transformation des lécithines sous l'action de lécithinases.

2 3 - Retentissement sur la coagulation sanguine

On a pu noter , associée au syndrome de surchage , une thrombocytopénie; une augmentation du taus de prothrombine , du temps de saignement ,et de coagulation , une absence de rétraction du caillot et une augmentation de la fibrinolyse responsable d'hémorragies .

Toutes ces réactions majeures à long terme décrits ci-dessus ont surtout été observées avec les émulsions d'huile de coton anciennes type LIPOMUL ; maintenant l'emploi d'émulsion d'huile de soja a pratiquement fait disparaitre le risque de surchage lipidique.

Cependant il persiste un certain nombre de problèmes de traduction biologique.

- Outre la présence du pigment gras intraveineux dans les cellules du système réticulo-endothélial , on rencontre des élévations transitoires et inconstantes de la BSP sans aucune autre anomalie fonctionnelle hépatique.

- Une baisse relative des protides totaux et de l'albumine que LABORIT attribue à une consommation accrue en aspartate qui intervient dans la synthèse protéique (figure n° 9) et qui ne serait que le reflet du transport des lipides exogènes sous forme de lipoprotéines pour HUGUENARD

- L augmentation des acides gras libres observés est transitoire pendant la perfusion et cesse 3 , 4 heures après, la cinètique d'élimination des émulsions à base d'huile de soja étant par ailleurs semblable à celle des chylomicrons naturels donc normale .

L expérience montre que ces émulsions n'entrainent pas d'embolie graisseuse au niveau des poumons.

- Par contre , le problème de l'influence des émulsions lipidiques sur la coagulation sanguine n'a pas été résolu d'une façon définitive. En effet les phosphatides participent à certaines phases de la coagulation et sont d'origine plaquettaires .On devrait dons s'attendre en théorie à des modifications du mécanisme de coagulation . Les résultats obtenus in vitro et in vivo sont contradictoires .

In vitro , il existe à court terme , une hypercoagulabilité transitoire observée par le test de formation de thromboplastine et une augmentation de l'adhésivité plaquettaire sur le sang total.

Cependant in vivo , il existe une margination leucocytaire qui peut etre serait responsable de l'effet de protection des lipides vis à vis des thromboses lorsqu'on les utilise au cours d'une alimentation parentérale prolongée même sans anticoagulant. Il n'y a pas de modification de l'équilibre fibrinolytique alors que in vitro les phosphatides sont susceptibles de jouer un role d'activation du facteur Hageman et de se substituer au facteur phospholipidique plaquettaire.

Il ressort de cette étude que les émulsions d'huile à base de lécithine de soja semblent entrainer des réactions immédiates et tardives nombreuses, du moins expérimentales et ne devraient plus être utilisées théoriquement, alors que les émulsions à base d'huile de soja avec les lécithines d'oeuf sont bien tolérées et n'entrainent que de rares réactions locales et encore plus rare syndrome de surcharge.

2.4 - Précautions d'utilisation

- La posologie maxima journalière sera de 2 à 3 g de lipides par kilogramme et par jour, ce qui correspond à peu près à 500 ml d'Intralipid à 20 % soit 100g de lipides couvrant 900 calories.

- La posologie maximale totale avec les émulsions anciennes ne devaient pas dépasser 1500 g au total, c'est à dire une utilisation consécutive de 10 à 15 jours. Maintenant, avec les émulsions récentes, seule l'apparition de signes d'intolérance biologique entrainera l'arrêt des perfusions lipidiques.

- Le débit de perfusion ne devra pas être supérieur à 0,5g par kg par heure, c'est à dire 500 ml à 20 % en 3 heures.

- L'apport glucidique concomitant est obligatoire.
Le tableau de LILJEDAHL nous montre l'équilibre entre les principaux constituants : 50 % de glucides, 20 % d'aminoacides et 30 % de lipides.

-Les médications adjuvantes sont essentielles :

. L'héparine par son action sur la lipoprotéine lipase favorise la dispersion du lipide injecté en provoquant l'apparition du "Clearing factor"

. L'aspartate (de K et de MG)tout comme les apports glucidiques et insuline concomitants permettent une meilleure utilisation des fragments en C2 dans le cycle de Krebs et empêchent la survenue d'acétonurie.

. Les vitamines B5, B6, PP interviennent dans le métabolisme des lipides.

. L'emploi d'une neuroplégie à type de "cocktails lytiques" ou d'une promazine seule, nous reporte au problème des embolies graisseuses et de 'utilisation des lipides dès les premiers jours d'un traumatisme. Ce problème est discuté. Pour certains auteurs, les lipides

ne doivent être prescrits qu'au 2e voir 3eme jour d'un traumatisme afin de ne pas majorer la libération d'acides gras libres par les catécholamines. Cependant, l'emploi de neuroleptiqu s qui empêche cette surproduction est un facteur limitant la survenue d'embolie graisseuse. L'attitude pratique résulte d'un compromis : emploi de "cocktails lytiques" et introduction au 3e jour du traumatisme des émulsions lipidiques.

De toute façon, une surveillance stricte clinique en cours de perfusion et biologique empêchera la survenue de complications.

Le moindre malaise évoquant une réaction colloidale entrainera l'interruption de la perfusion lipidique et un apport glucidique augmentée de même pour l'acétonurie.

La surveillance biologique portera sur :

- la lactescence du sérum ou la lipémie
- les tests réguliers de fonctionnement hépatique en particulier la rétention de la BSP et les tests de floculation
- la numération des hématies
- des bilans d'hémostase

- Traitement de la surcharge aigue : il comportera

- Un apport glucidique
- de l'héparine
- de l'albumine
- DBPM qui limitera l'hypercoagulabilité
- de vasodilatateurs

- Un dernier problème reste à discuter : celui des contreindications

Bien qu'il n'y est à l'heure actuelle aucune preuve ni en faveur ni contre l'usage des lipides chez les insuffisants hépatiques, il semble préférable de ne pas donner d'émulsions lipidiques en cas de troubles hépato cellulaires, de même pour les troubles pancréatiques.

Elles semblent aussi déconseillées en cas de troubles graves de la coagulation, de dysmétabolismes lipidiques.

3 - DEFICITS EN ACIDES GRAS ESSENTIELS

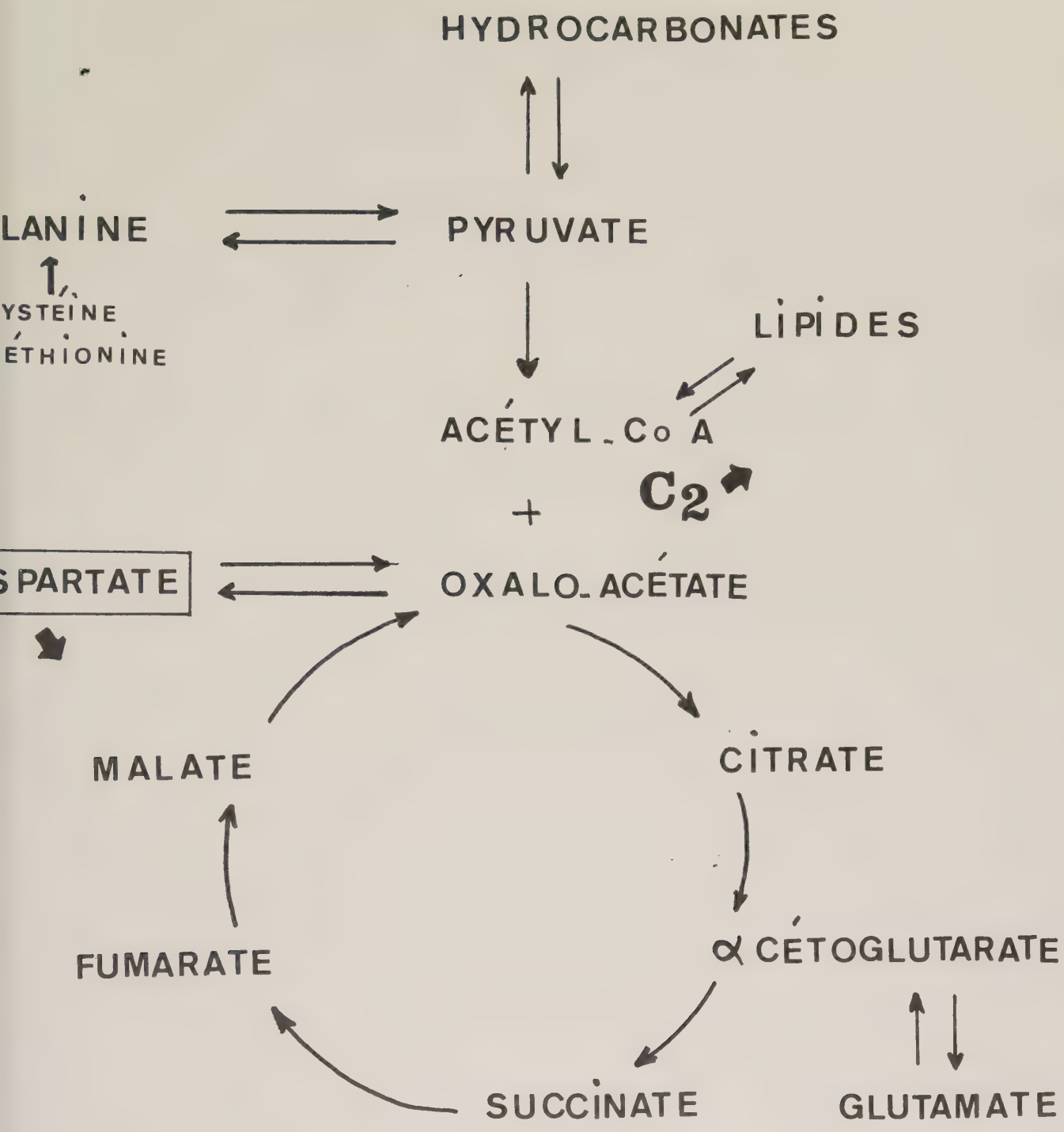
Depuis 1950, les américains n'utilisent plus les émulsions lipidiques au cours de l'alimentation parentérale totale entrainant la survenue de déficit en acides gras essentiels observée surtout chez des enfants mais aussi chez quelques adultes : CALDWELL (7), PAULSRUD (49) PENSLER (51).

Ces troubles consistent en une perte de l'intégrité dermique avec lésions de desquamation, augmentation de la perméabilité capillaire de la fragilité érythrocytaire avec anémie, thrombocytopénie, des changements importants dans la composition des lipides et un retard de croissance chez les enfants.

Ces troubles sont dus au déficit en acides linoléiques.

La prévention de ce déficit et le traitement consiste en l'administration d'acide linoléique.

L'utilisation en Europe de l'Intralipid au cours de l'hyperalimentation parentérale nous met à l'abri de cette complication, cette émulsion contenant 56 g d'acide linoléique dans la solution à 20 % pour 500 ml.



IGURE N°IX : RÔLE DE L'ASPARTATE DANS L'ORIENTATION MÉTABOLIQUE DES FRAGMENTS EN C_2

COMPLICATIONS CARENTIELLES

ELECTROLYTES

1 - HYPOPHOSPHATEMIE et conséquences sur le 23DPG

De nombreus auteurs, DUDRICK (16), METZGER (44), ALLEN (2), SILVIS et PRAGAS (59), TRAVIS (65) observèrent des hypophosphatémies sévères chez des sujets recevant une hyperalimentation parentérale à base de glucose hypertonique et de mélanges d'amino-acides mais ne contenant ni phosphore ni calcium ; ces patients avaient auparavant une calcémie et une phosphorémie normales.

Des chiffres très bas de phosphates pouvant atteindre 0,5 mg/100ml furent décrits sept à dix jours après le début de l'hyperalimentation.

Parallèlement, l'excrétion rénale des phosphates diminua d un chiffre de base de 450 à 1020 mg/24H à 10 mg/24H soit une excrétion presque nulle; tandis que la réabsorption tubulaire du phosphore augmenta: supérieure à 99%; les fonctions rénales étaient par ailleurs normales: clearance de la créatinine normale.

Par contre , les niveaux de calcium sanguin et urinaire restèrent dans les limites de la normale.

La plupart des patients ne développa aucun symptome , "le syndrome phosphate" resta biologique.

Cependant , quelques uns présentèrent des signes cliniques à type d'irritabilité neuromusculaire , de paresthésies périphériques particulièrement au niveau des pieds et des mains , de dysarthrie , de flaccidité et de faiblesse musculaire , de léthargie , de réduction de la conscience avec ralentissement diffus à l'EEG , réflexes ostéo-tendineux diminués , enfin d'anomalies respiratoires à type d'hyperventilation.

Quelques cas de convulsions et de coma ont été décrits par SILVIS et PARAGAS (60) survenant avec prédilection chez des sujets auparavant dénutris.

Les balances acido-basiques et hydroélectrolytiuqes de ces sujets furent trouvées normales.

L'addition de phosphates restaura un niveau normal de la phosphorémie mais n'entraina pas dans certains cas d'amélioration de l'état clinique . Seule la réduction de la charge calorique put faire disparaitre les anomalies cliniques . Ainsi DUDRICK (16) obtint la disparition des signes cliniques et biologiques par substitution de glucose à 5% à l'hyperalimentation.

De même récemment , ALLEN (2) décrit la réversibilité en 3 à 5 jours des symptomes en supprimant les hydrolysats de protéines ou les solutions d'amino-acides du régime.

Essai de pathogénie

Les hypophosphatémies décrites coincident avec une augmentation marquée de la charge calorique.

Celles-ci sont plus prononçées chez les sujets auparavant dénutris, Nous verrons plus loin le problème particulier du syndrome de réalimentation ou " fatal hyperalimentation syndrom" ou "fatal full blown syndrom" des anglo-saxons.

Le mécanisme de ces hypophosphatémies n'est pas clair . En effet il existe une chute des phosphates sanguins même dans des situations physiologiques en réponse au glucose ou à l'insuline .

- Il a été montré par MASSARA (43) que le blocage adrénergique par le propanolol pouvait inhiber l'hypophosphatémie induite par l'insuline ou l'adrénaline suggérant une médiation par les récepteurs adrénergiques .

- Les hypophosphatémies trouvées chez ces patients suggèrent que la baisse des phosphates sanguins n'est pas due à une perte excessive rénale.

La nature du stimulus qui provoque la rapide et profonde réabsorption tubulaire n'est pas connue . Il est possible que la concentration intracellulaire en phosphates régule elle même la réabsorption.

- L'observation dès la 24ème heure de ces hypophosphatémies rend invraisemblable l'insuffisance d'apport exogène.

- Les études faites in vitro par TRAVIS avec le sérum et addition séparée de sels , d'hydrolysats de protéines et acides aminés cristallisés ne montrèrent pas d'anomalies de la concentration en phosphates éliminant ainsi la possibilité de fixation sur les acides aminés.Le P.I. est un anion capable de se fixer sur les acides aminés par liaison électrostatiques.

- Le retour rapide à la normale après arret de l'hyperalimentation suggère un déplacement massif des phosphates vers une localisation extravasculaire:cellulaire ou osseuse.

Quelle place doit on accorder aux symptomes décrits et leur rapport avec l'hypophosphatèmie?

Des symptomes identiques : fatigabilité musculaire , malaise furent décrits par LOTZ (41) chez des sujets normaux pour lesquels une hypophosphatémie fut crée par administration d'hydroxyde d'alumine et de magnésium. Ceci suggère que ces symptomes sont directement reliés à l'hypophosphatémie.

La diminution de la concentration tissulaire en ATP serait la cause postulée de la symptomatologie . Nous verrons plus loin que le facteur primaire invoquée est la diminution d'oxygène libérée au niveau des tissus.

Conséquences de l'hypophosphatémie

Associée à cette hypophosphatémie TRAVIS (65) , SUGERMAN (62) et LICHTMAN (40) notent une réduction marquée de l'utilisation du glucose par l'hématie , environ 60% de 2.16 à 1.23 mmoles/l RBC/heure et de la production de lactate de 4.20 à 2.50 mmoles/l RBC/heure, cependant que le rapport lactate/glucose reste à peu près constant égal à 2 (voir figure n° X)

Des anomalies au niveau des intermédiaires phosphatés de la glycolyse érythrocytaire sont aussi observées portant sur:

- Une diminution de la concentration en G 6 P , F 6 P , acides3 phosphoglycérique et 2 phosphoglycérique , phosphoénolpyruvate ainsi qu'une baisse de l' ATP à une concentration de 0,4 moles/ml RBC/s (normal 1,2± 0,2) et du 23DPG à 2,6 moles/ml RBC/s (normal 5,2± 0,4).

- Une augmentation marquée dans la concentration des trioses phosphates : 100 à 300 milli moles/ml RBC/s (normal inférieur à 10). (voir figure n°XI).

Pendant la période d'hypophosphatémie , l'hémoglobine montre une affinité augmentée pour l'oxygène qui se traduit par une P 02 50 basse 19,5mmHg (normal 27 mmHg) . La P50 est la pression partielle en 02 pour laquelle l'hémoglobine est saturée à 50%.

Celle-ci entraine un déplacement vers la gauche de la courbe de dissociation de l'hémoglobine (voir figure n° XII) et diminue la quantité d'02 libérée au niveau des tissus (voir figure n° XIII).

La restauration plasmatique en phosphates produit une augmentation rapide du taux de 23DPG et de la P50, tandis que la recharge en ATP et la baisse en trioses phosphates apparait plus doucement et de façon parallèle au niveau des phosphates sanguins.

Essai de pathogènie

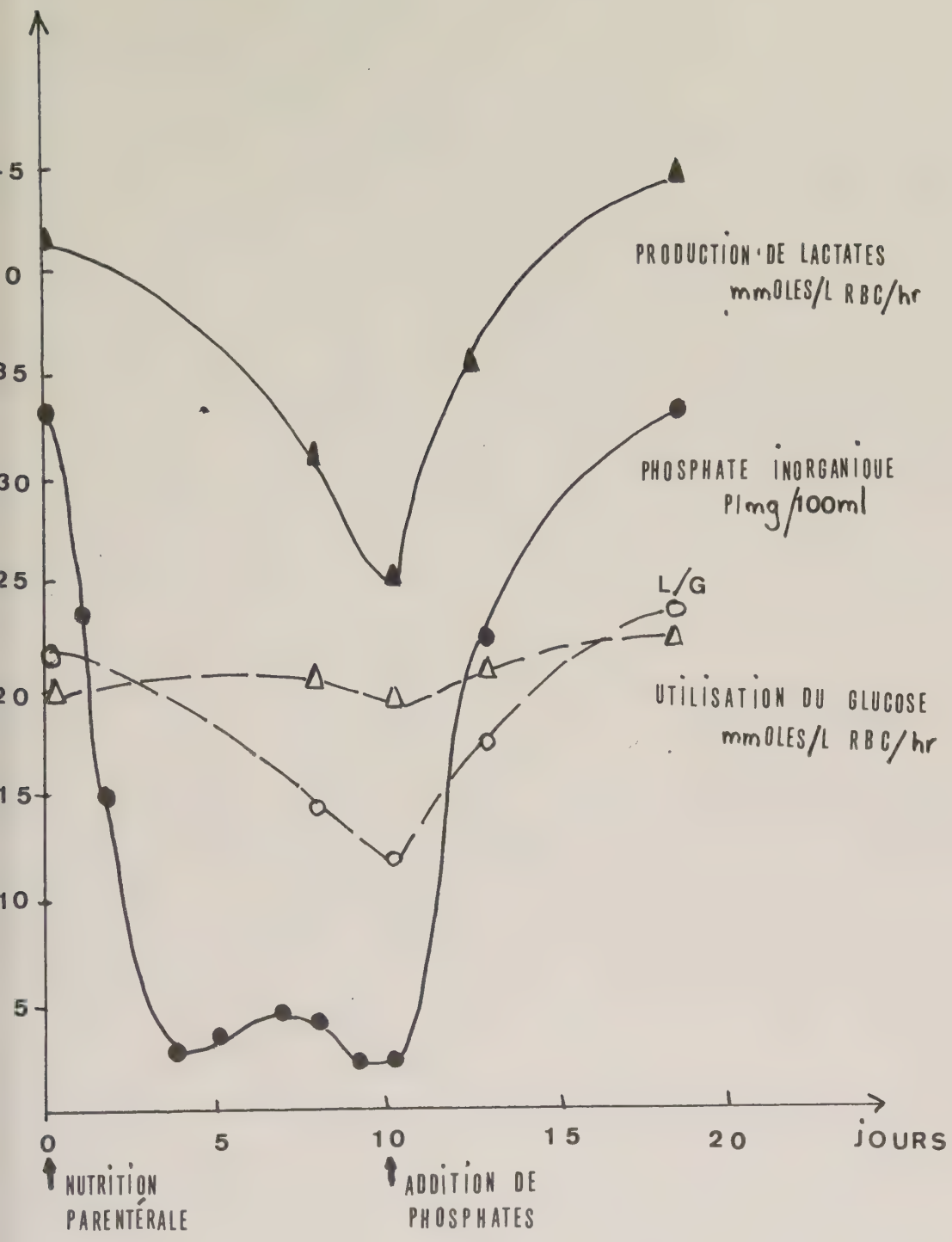
1 1 - Corellation entre PI et glycolyse érythrocytaire

Ceci suggère que la régulation du métabolisme glycolytiuqe de l'hématie serait sous la dépendance de la concentration sanguine en phosphates inorganiques qui jouerait le rôle de modulateur de la glycolyse.

La glycolyse anaérobie est la seule voie métabolique de l'érythrocyte pour la synthèse de l'ATP : cellule de type A dans la terminologie de H.LABORIT (1965).

Il existe une dépendance étroite entre le pool phosphatée inorganique de l'hématie et la phosphorémie puisqu'il apparait en premier une entrée de PI par diffusion passive.

De cette façon un changement de la phosphorémie entrainera invariablement un changement du PI intracellulaire.



GURE N° X : PHOSPHATES PLASMATIQUES UTILISATION GLUCOSÉE DE L'HÉMATIE ET PRODUCTION DE LACTATE RAPPORT LACTATE / GLUCOSE PENDANT L'HYPERALIMEMTATION PARENTÉRALE PUIS L'APPORT DE PHOSPHATES IN VIVO (D'APRES A LICHTMAN)

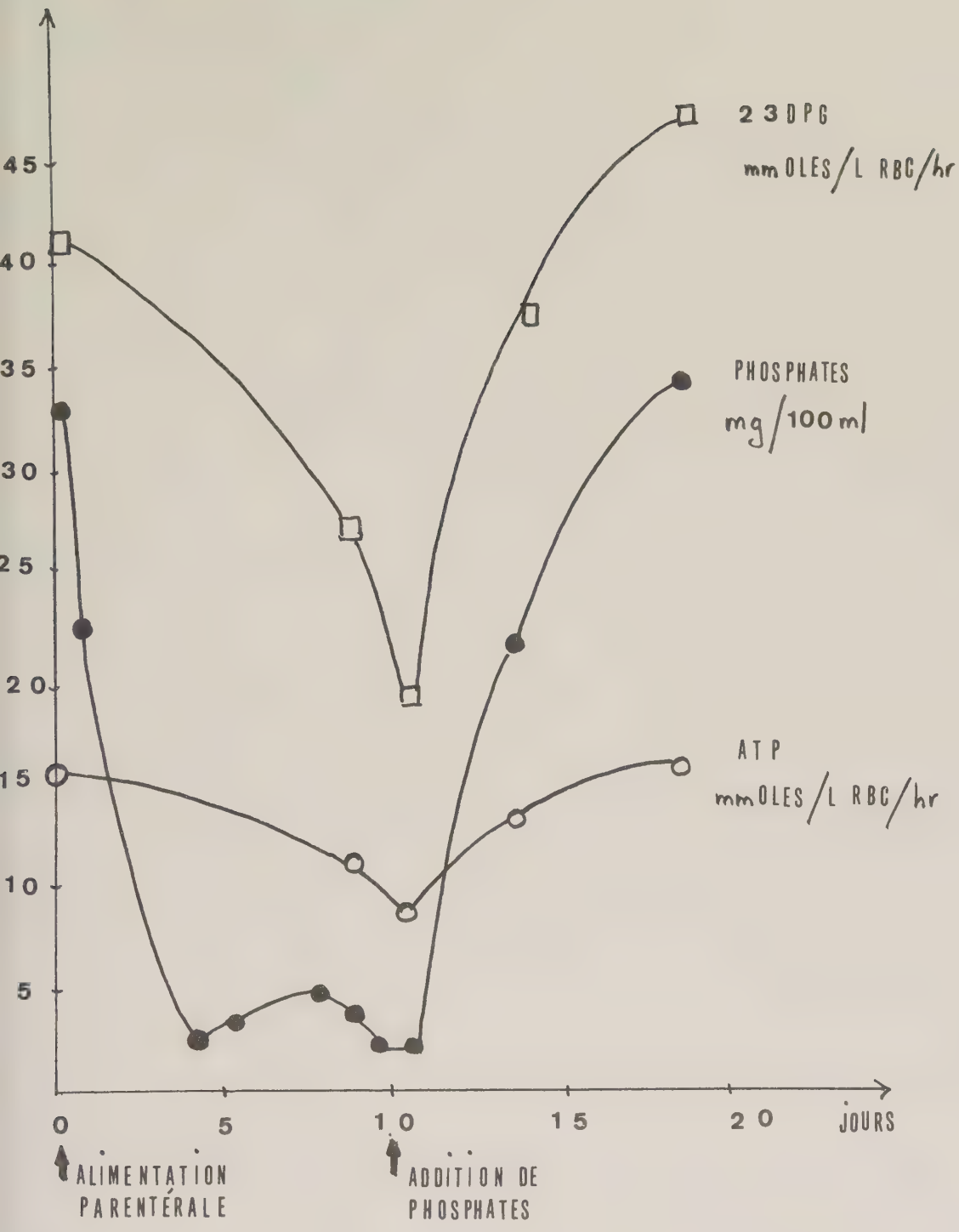


FIGURE N° XI: PHOSPHATES PLASMATIQUES ATP ET 23 DPG DE L'HÉMATIE PENDANT LA NUTRITION PARENTÉRALE ET L'APPORT PHOSPHATÉ IN VIVO (D'APRES M.A. LICHTMAN)

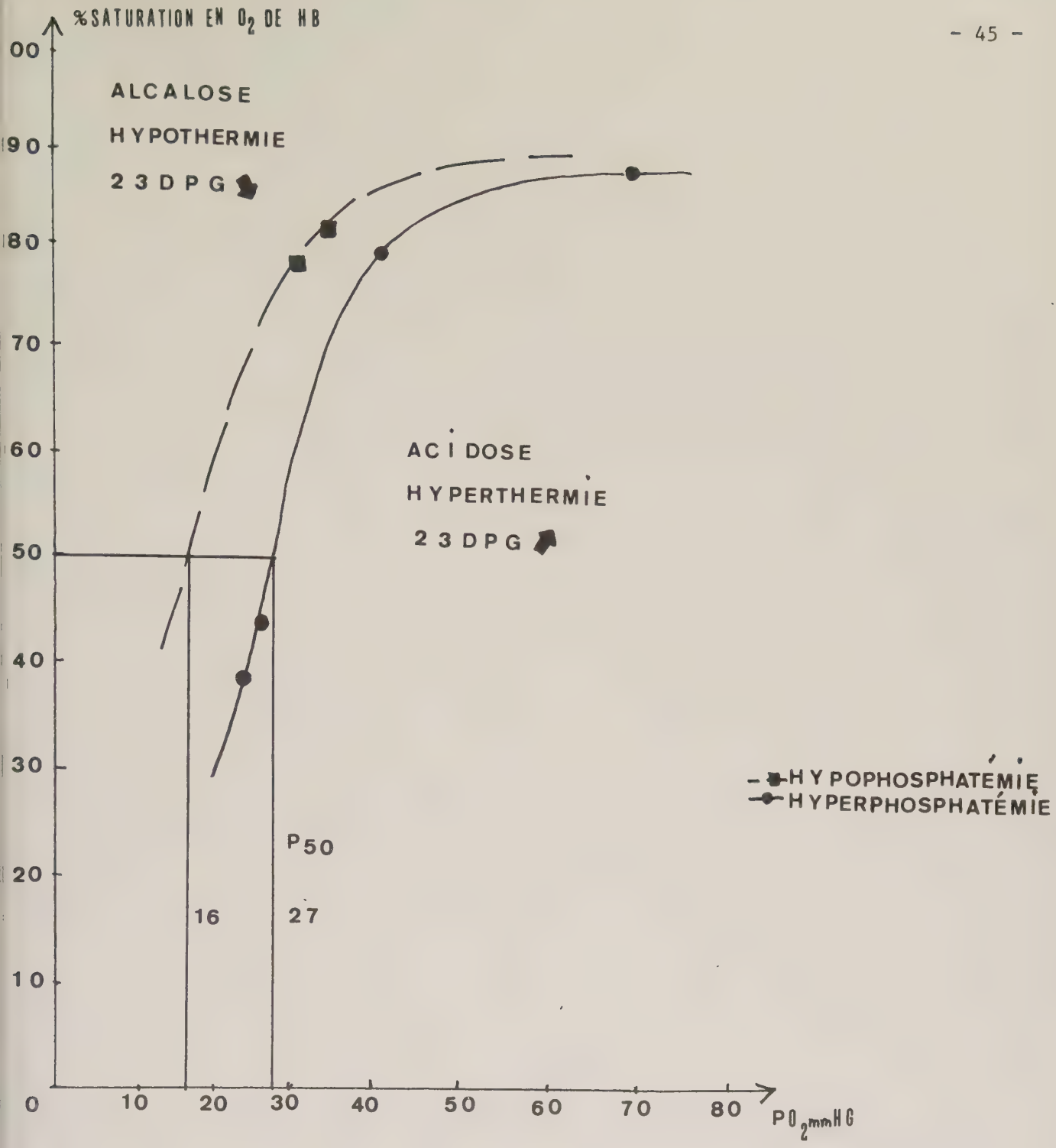


FIGURE N°XII: RELATION ENTRE LA PRESSION PARTIELLE EN O_2 DU SANG ET LE POURCENTAGE DE SATURATION EN OXYGÈNE DE L'HEMOGLOBINE EN HYPOPHOSPHATÉMIE ET NORMOPHOSPHATÉMIE

P50 : EST LA PRESSION PARTIELLE D O_2 POUR LAQUELLE L'HÉMOGLOBINE EST SATURÉE À 50% AVEC L'OXYGÈNE

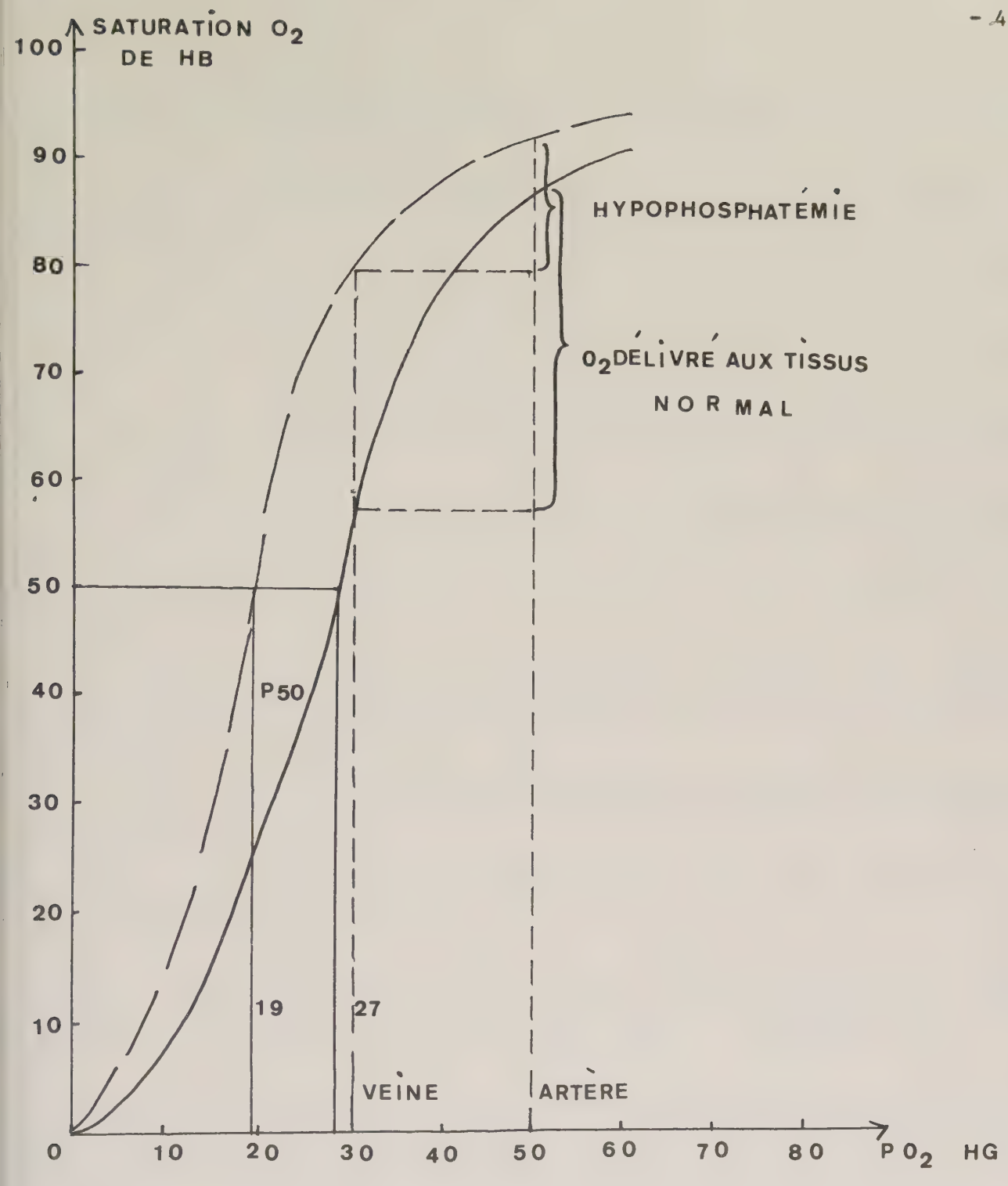


FIGURE N°XIII : INFLUENCE DU DÉPLACEMENT VERS LA GAUCHE DE LA COURBE DE DISSOCIATION SUR L'O_2 LIBÉRÉ PAR L'HÉMOGLOBINE AU NIVEAU DES TISSUS

Pour TRAVIS , le rôle de la chute du PI apparait en premier au niveau de la glycéraldéhyde3phosphate déshydrogénase entrainant une accumulation des trioses phosphates.

La conséquence de ce blocage relatif de la glycolyse serait une chute en 23DPG et des autres intermédiaires qui en découlent, avec une chute obligatoire en ATP.

Cette baisse de l'ATP ou plus exactement du rapport ATP/ADP a un double effet:

- Elle entraine une diminution de l'activité de l'héxokinase.
- Elle augmente l'activité de la phosphofructokinase (à des concentrations normales l'ATP agit comme un puissant inhibiteur allostérique de la PFK).

Ces deux actions simultanées produisent un abaissement de concentrations en G 6 P et F 6 P et l'accumulation des trioses phosphates (figure n°XIV XV.

L'ensemble de ces effets du PI inorganique sur la glycolyse se retrouve sur le schéma n°X.VI.

La concentration en 23DPG revient vite à la normale après correction de l'hypophosphatémie . Elle serait favorisée par rapport à celle de l'ATP au niveau du shunt de Rapoport-Luebering par action préférentielle de la diphosphoglycérate mutase.(voir schéma n°XVII).

1 2 - Corellation entre phosphates organiques et inorganiques et l'hémoglobine

L'effet des phosphates organiques Po et inorganiques Pi sur les propriétés fonctionnelles de l'hémoglobine adulte humaine a bien été étudié par CHANUTIN (12) et BENESCH (4).

Il a été montré que plusieurs des composés esters phosphatés organiques qui constituent l'environnement normal de l'hémoglobine dans l'hématie ont une profonde influence sur l'oxygénation de l'hémoglobine aux concentrations pour lesquels ils apparaissent dans l'érythrocyte.

CHANUTIN par étude électrophorétique d'hémolysats montra qu'un certain nombre de composés phosphatés de la glycolyse réagissait avec l'hémoglobine pour former un complexe appelé composant B
Ce composant Best en grande partie formé de 23DPG et d'ATP.

Ainsi l'ATP et le 23DPG sont particulièrement effectifs dans la diminution de l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène et sont responsables de petits changements dans l(interaction hème-hème.

L'affinité de l'O2 évaluée par le Log P50 et le degré de l'interaction hème-hème définie par n (n est l'exposant de l'équation de HILL

$$(Hb/O2) / (Hb) = K (PO2)^{n}$$

sont montrés comme une fonction de la concentration molaire de 23DPG (voir figure n°XVIII)

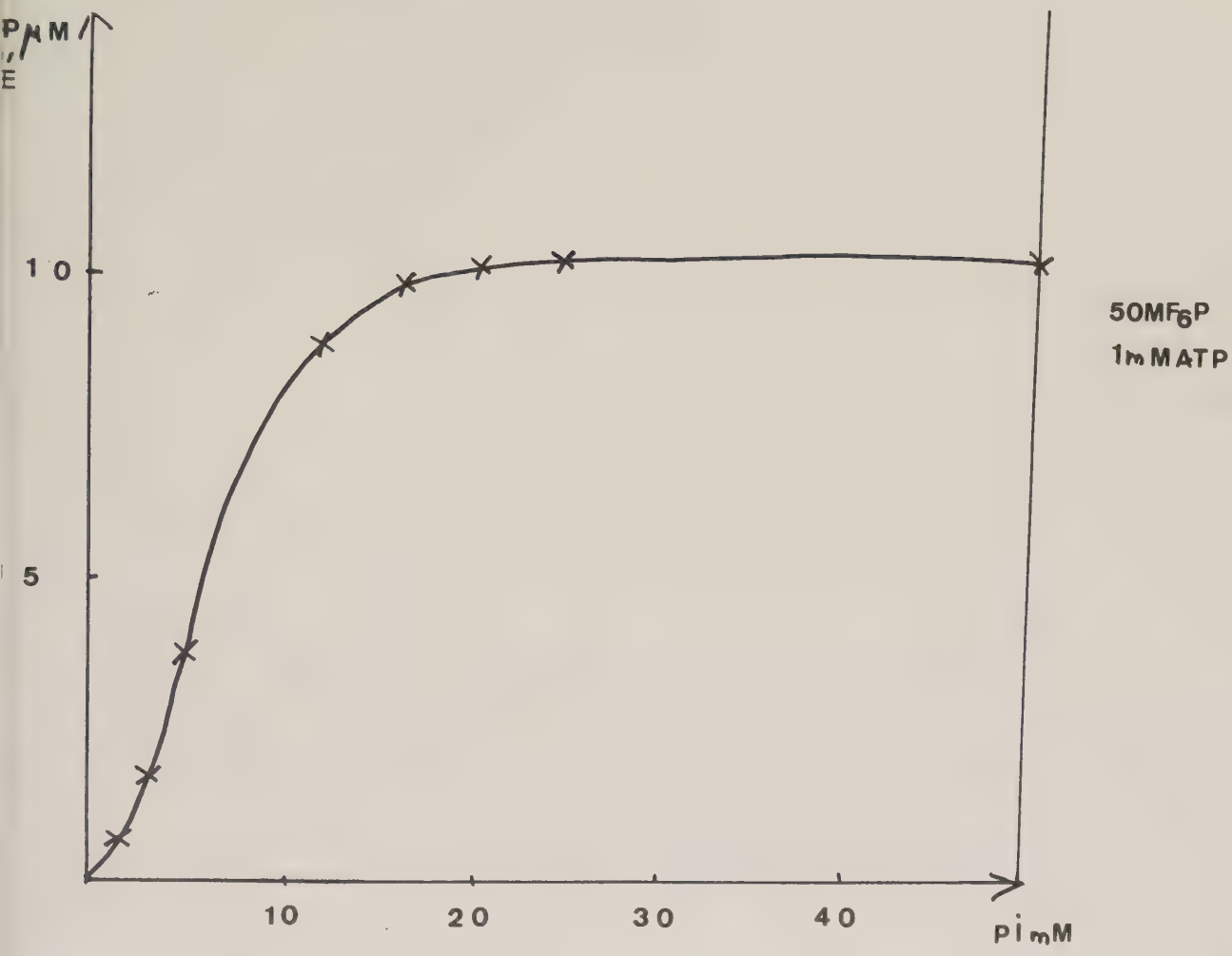


FIGURE N°XIV RELATION ENTRE PI ET ACTIVATION DE LA PHOSPHOFRUCTOKINASE (D'APRES TSUBOI)

LA QUANTITÉ DE F16DP RENDANT COMPTE DE L'ACTIVITÉ DE LA P.F.K.

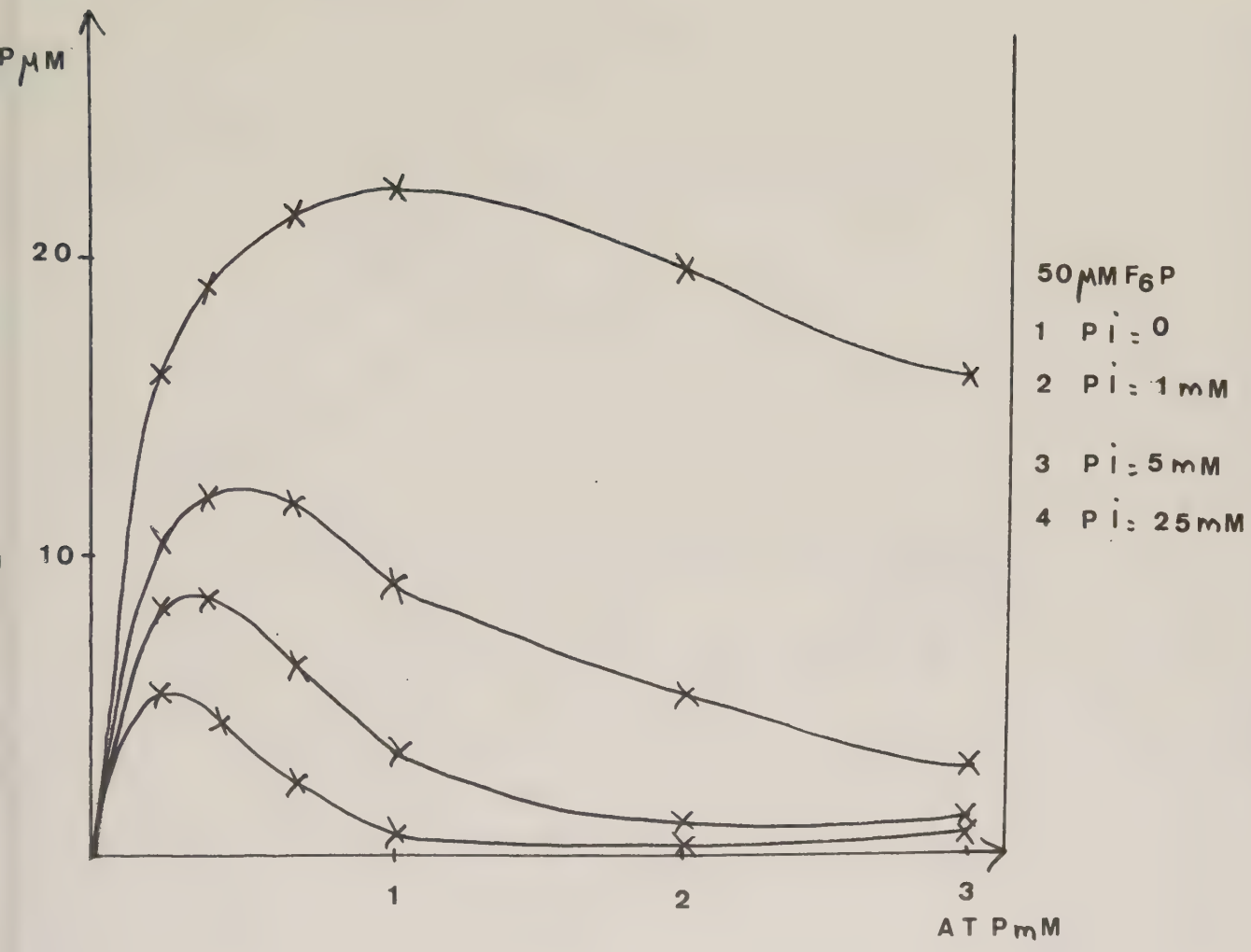


FIGURE N°XV : RELATION ENTRE LA CONCENTRATION EN ATP ET LA PHOSPHOFRUCTOKINASE (D'APRES TSUBOI)

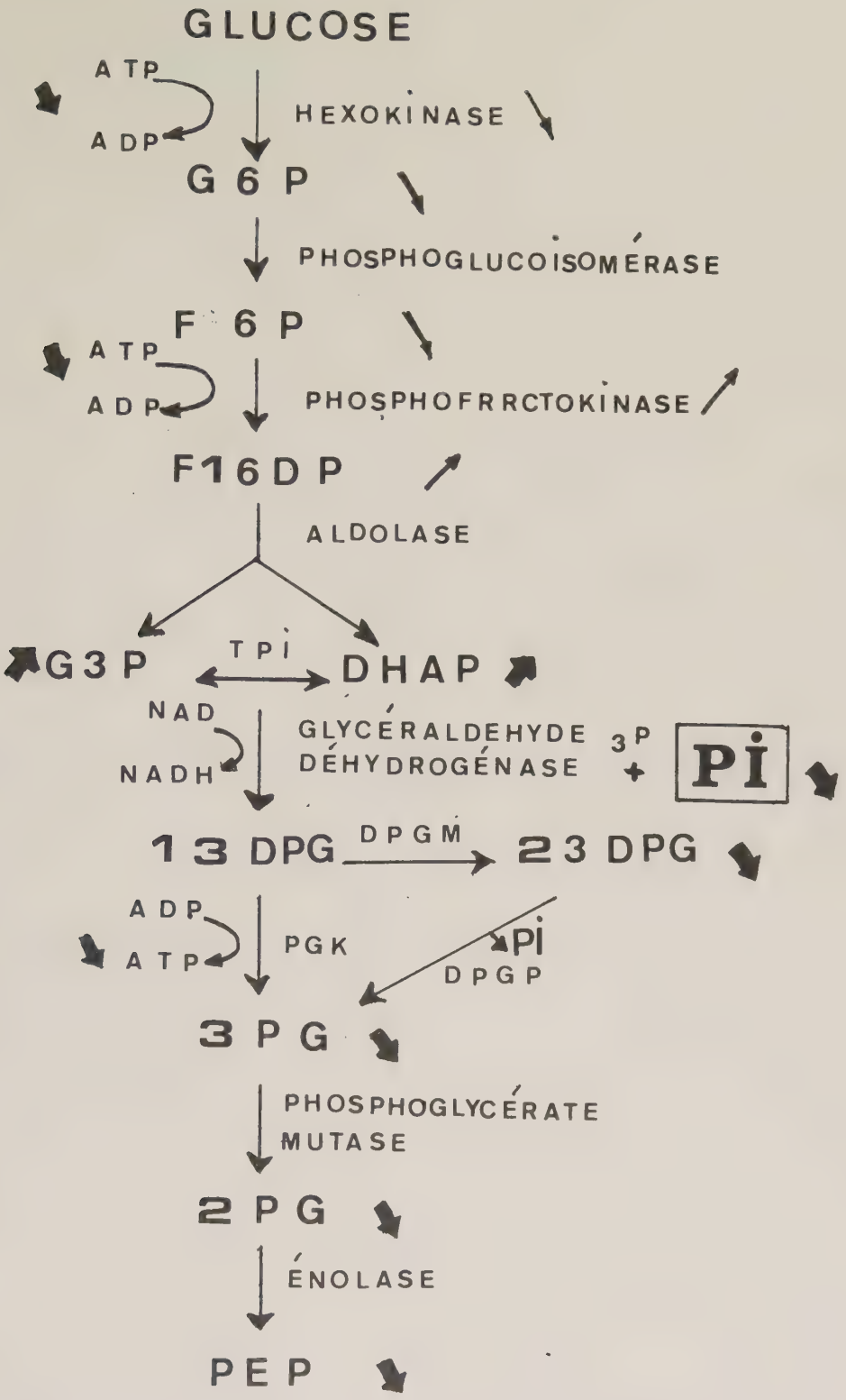


SCHÉMA N°XVI : EFFETS PRÉSUMÉS DE L'HYPOPHOSPHATÉMIE SUR LA VOIE GLYCOLYTIQUE DE L'ÉRYTHROCYTE (D'APRÈS S.F. TRAVIS)

↗ EFFETS SECONDAIRES A LA BAISSE DE L'ATP

↘ EFFETS DIRECTS DE L'HYPOPHOSPHATÉMIE

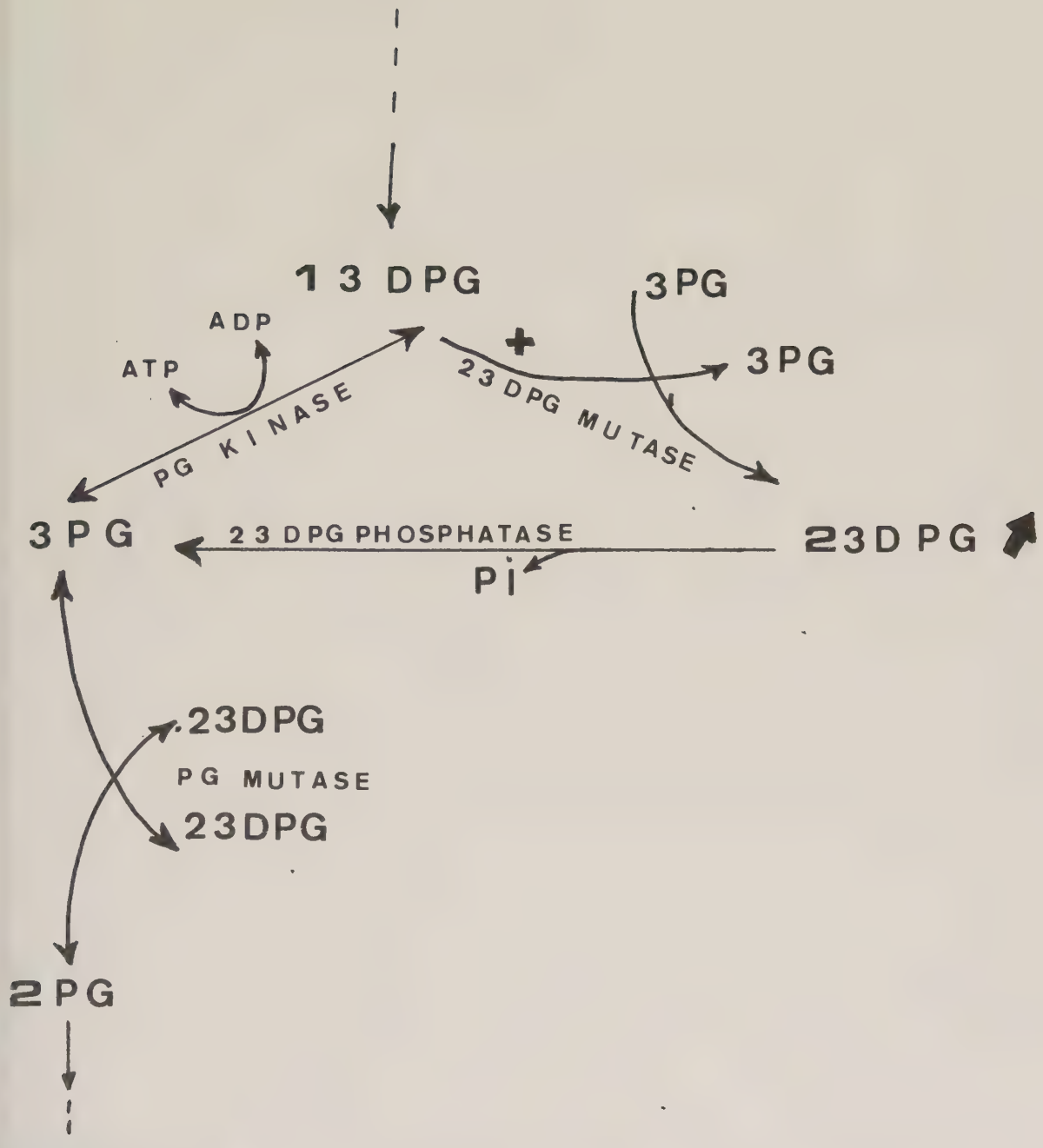


SCHÉMA N°XVII S HUNT DE RAPOPORT_LUEBERING

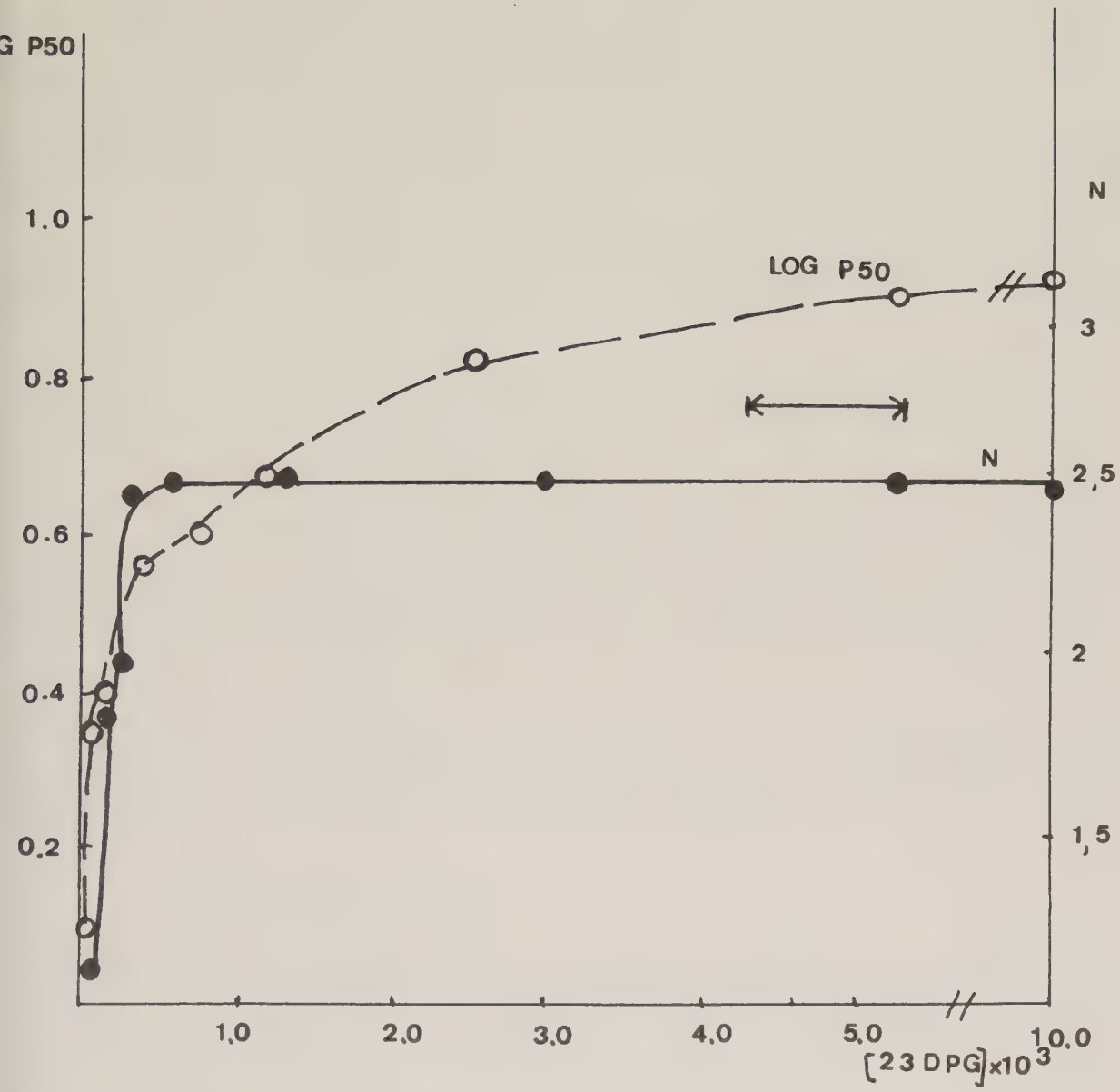


FIGURE N XVIII : INTERDÉPENDANCE DE LA CONCENTRATION EN 2 3 DPG SUR LOG P50 ET N

P50: EST LA PRESSION D O_2 POUR 50% DE SATURATION DE L'HÉMOGLOBINE

N : EST L'EXPOSANT DANS L'ÉQUATION DE HILL $HBO_2/HB = K(PO_2)^N$

Pour BENESCH (4) le 23DPG agirait comme régulateur des propriétés allostériques de l'hémoglobine dans le globule rouge.Cet effet répondrait à l'équation suivante:

$$Hb\ DPG + n\ O2 \longrightarrow (Hb\ O2)_n + DPG$$

C'est la concentration en 23DPG libre qui déterminerait le sens de la réaction. Ainsi une chute du 23DPG entraine un déplacement vers la droite et une augmentation de l'affinité pour l'O2 de l'hémoglobine.

Parmi les autres phosphates organiques l'ADP , l'AMP , le pyrophosphate et le Pi montrent progressivement des effets moindres (tableau n°XIX).

Ainsi la baisse en ATP et 23DPG crée par l'hypophosphatémie entraine un déplacement vers la gauche de la courbe de dissociation de l'hémoglobine (figure n° XII) qui signifie une limitation d'O2 libérée aux tissus (figure n°XIII) à de basses pressions partielles d'O2.

De tels changements pourraient expliquer un certain nombre de symptomes dans le"syndrome phosphate" . En effet les patients qui avient la valeur la plus basse de P50 développèrent une symptomatologie à type de léthargie , paresthésie et hyperventilation.

D'autre part , la baisse en ATP menace la survie de l'hématie : cellulé A à métabolisme orienté vers la voie des pentoses. On connait par ailleurs le role de l'ATP sur la perméabilité membranaire. Ces deux faits pourraient expliquer les anémies observées , la légère réticulocytose ainsi que les anomalies morphologiques à type de sphérocytes , poîkilocytes.

Ceci montre le role du phosphate extracellulaire dans le maintien et la modulation du métabolisme de l'hématie in vivo. Cependant , il reste à élucider le mécanisme du développement rapide et profond de l'hypophosphatémie au cours de l'hyperalimentation parentérale .

Prévention Traitement

L'hypophosphatémie est un témoinde la perturbation du métabolisme cellulaire et facile à doser biologiquement. Une surveillance étroite à intervalles réguliers du métabolisme phospho-calcique est nécessaire au cours de tou e hyperalimentation parentérale.

Nous avons vu que l'administration de phosphates de potassium rétablissait un taux normal sanguin mais n'entrainait pas toujours la correction des signes cliniques.

L'intérêt de cette prévention est de restaurer le taux en 23DPG. Elle ne peut se faire que par un relancement de la glycolyse.

L'emploi d'ATP exogène (STRIADYNE*) est séduisante , mais il n'est pas prouvé qu'il pénètre effectivement dans la cellule.

Par contre l'étude de la glycolyse montre une étape intéressante

COMPOSÉS	N	LOG P50	CONCENTRATION MOLAIRE DANS L'ERYTHROCYTE $\times 10^3$
AUCUN	1.1	0.12	
PHOSPHATE INORGANIQUE	1.9	0.38	0.28 _ 0.48
MONOPHOSPHATES			
3 PG	2.7	0.50	
2 PG	2.5	0.59	0.05 _ 0.08
AMP	1.8	0.69	0.01 _ 0.02
DI ET TRIPHOSPHATES			
PYROPHOSPHATES	2.7	0.7	
ADP	2,4	0.88	0.19 _ 0.25
ATP	2.5	0.84	0.9 _ 1.2
23 DPG	2.7	0.9	3.6 _ 5.0

TABLEAU XIX EFFETS DES ESTERS PHOSPHATES SUR L'OXYGÉNATION DE L'HÉMOGLOBINE

(TEMPÉRATURE: 10°C PH = 7 CONCENTRATION DE PHOSPHATES 5×10^{-3} M)

au niveau des trioses phosphates .

L'expérimentation de TSAO et TEAGAN (1965) montre que la dihydroxyacétone DHA introduite dans l'organisme est immédiatement phosphorylée. D'après LABORIT (1966) (36) , l'injection de DHA par la formation de DHA-P pourrair favoriser l'activation de la glycolyse en réoxydant le NADH2 . Elle fournit de l' glycérophosphate qui est oxydé par la mitochondrie en redonnant de la DHA . (figure n°.XX .)

2 - HYPOCALCEMIES

L'addition de phosphates seule dans le cadre de la correction d'une hypophosphatémie a entrainé dans quelques cas des hypocalcémies intenses et rapides avec tétanie .

Aussi calcium et phosphates seront toujours donnés simultanement sous forme de gluconate de calcium et phosphate de potassium ou magnésium .

3 - SYNDROME de REALIMENTATION ou "FATAL FULL BLOWN SYNDROM"

C'est l'ensemble des réactions observées lors d'un changement brutal dans la ration calorique chez des sujets auparavant dénutris et dont l'évolution est presque toujours mortelle.

Ce syndrome a été observé par DUDRICK chez l'homme et SILVIS et PARAGAS (60) par étude expérimentale chez les chiens l'a reproduit.

Les troubles observés sont assez semblables à ceux décrits après réalimentation des prisonniers libérés lors de la 2ème guerre mondiale.

Vers le 4ème jour d'une hyperalimentation parentérale apparait une fatigabilité musculaire et des paresthésies suivies rapidement de convulsions coma et mort.

Les valeurs normales en urée urinaire et osmolalité du sang excluent la possibilité d'un coma urémique ou hyperosmolaire. Par contre , il apparait une profonde hypophosphatémie : inférieure à 0.3 mg/100ml

La correction de l'hypophosphatémie n'entraine pas d'amélioration des signes cliniques et seul le retour à une perfusion glucosée isotonique empêche l'évolution mortelle.

Le mécanisme de cette évolution mortelle reste obscur.

Aucune lésion anatomopathologique chez les animaux d'expérience ne fut trouvée.

On peut évoquer une modification de la perméabilité membranaire des cellules du cerveau entrainant un oedème cérébral.

Cette étude montre l'importance des réactions à une charge calorique trop intense chez des sujets dénutris et se comportant comme des insulino-prives. Chez de tels sujets ,seule l'augmentation progressive de la ration calorique préviendra l'apparition de ce syndrome .

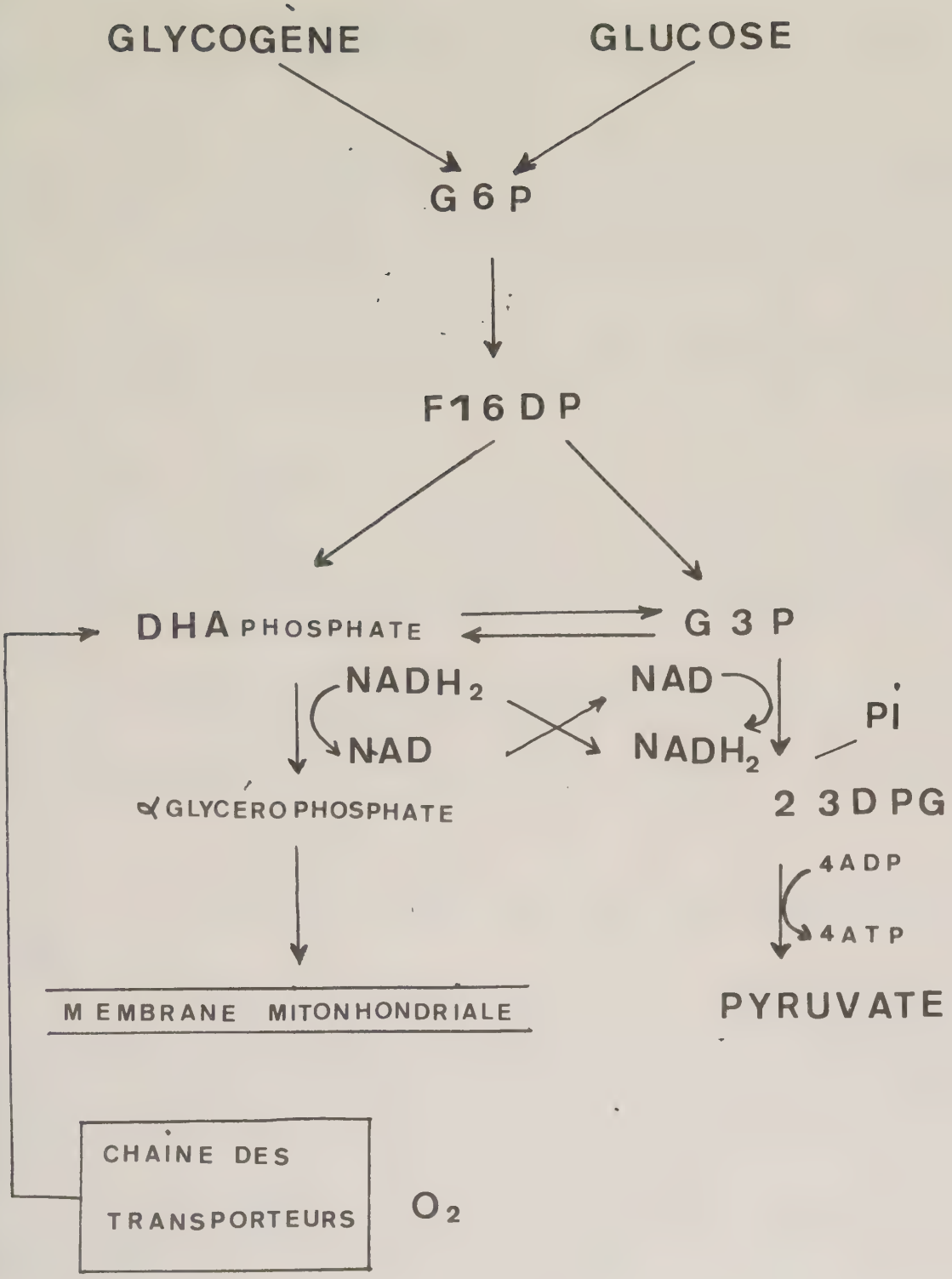


SCHÉMA N°XX : MÉTABOLISME DE LA DIHYDROXYACÉTONE

(D'APRES H. LABORIT)

4 - HYPOMAGNESEMIE

Une carence magnésique avec baisse du magnésium plasmatique et globulaire et de la magnésurie au cours de l'hyperalimentation parentérale est fréquente .

Un véritable syndrome clinique de déficit magnésique a éré individualisé par MAURAT (1961) sans rapport vrai avec la valeur de la magnesémie, mais plutôt de la perturbation du rapport Mgi/Mge (intra et extracellulaire). Il consiste en hyperexcitabilité neuromusculaire avec signes de tétanie , signes neurologiques traduisant une hyperexcitabilité neuronale , crises convulsives , flapping tremor , désordres neuropsychiques.

Rapporter telle manifestation clinique ou électrique à une hypomagnésémie n'est pas toujours aisée dans le cadre complexe d'une hyperalimentation parentérale ou ces troubles peuvent etre rattachés à une autre origine. L'hypocalcémie peut donner ce type de manifestations .

Seule la détermination biologique par la spectrophotométrie d'absorptiob atomique permet l'identification de l'hypomagnésémie .Cependant le magnésium est un cation essentiellement intracellulaire et la magnésémie ne permet pas d'extrapoler les résultats au reste de l'organisme. Le dosage du magnésium érythrocytaire est le seul permettant en pratique l'évaluation du magnésium cellulaire , mais il ne reflète certainement pas les fluctuations du magnésium tissulaire .

La magnésurie est variable, mais un taux inférieur à 50 mg/jour, traduit une réaction de rétention magnésique évocatrice d'un déficit.

L'apparition d'une hypomagnésémie au cours de l'hyperalimentation parentérale est conditionnée par plusieurs facteurs :

- Ration quotidienne amagnésique ou insuffisante .

- Expérimentalement ; on constate qu'un régime riche en protéines augmente les besoins en magnésium et donc la sévérité de la carence magnésique.

- La compensation liquidienne et l'apport glucosée dépourvu de magnésium peuvent entrainer des hypomagnésémies très basses. Elle entraine une magnésurie importante du fait de l'apport liquidien et d'autre part suivant un mouvement superposable à celui du potassium démontré expérimentalement chez l'animal à l'aide de Mg marqué , d'une pénétration intracellulaire sous l'effet du glucose et de l'insuline..

Il existe donc, au cours de l'hyperalimentation parentérale une carence magnésique latente , pathologie iatrogène qui justifie en l'absence de contrindication l'administration quotidienne d'un sel de magnésium.

L'utilisation faite aux USA de solutions toutes préparées contenant du magnésium sous forme de sulfate : 4 à 5 meq pour chaque unité ,permet la prévention du syndrome.

Un minimum de 6 mg de Mg++/Kg/jour est nécessaire à la positivation du bilan magnésique .

L'apport de magnésium au cours des hypomagnésémies sera prudent. Il ne faut pas dépasser comme traitement d'attaque par voie intraveineuse lente la dose de 400 mg ion Mg++ pour 6 heures en surveillant le pouls , la TA , et les réflexes.

L'aspartate double de K et de Mg est utilisé en France depuis beaucoup plus de temps.L'anion y est aussi important , pour l'orientation métabolique des substrats , que les cations.

VITAMINES

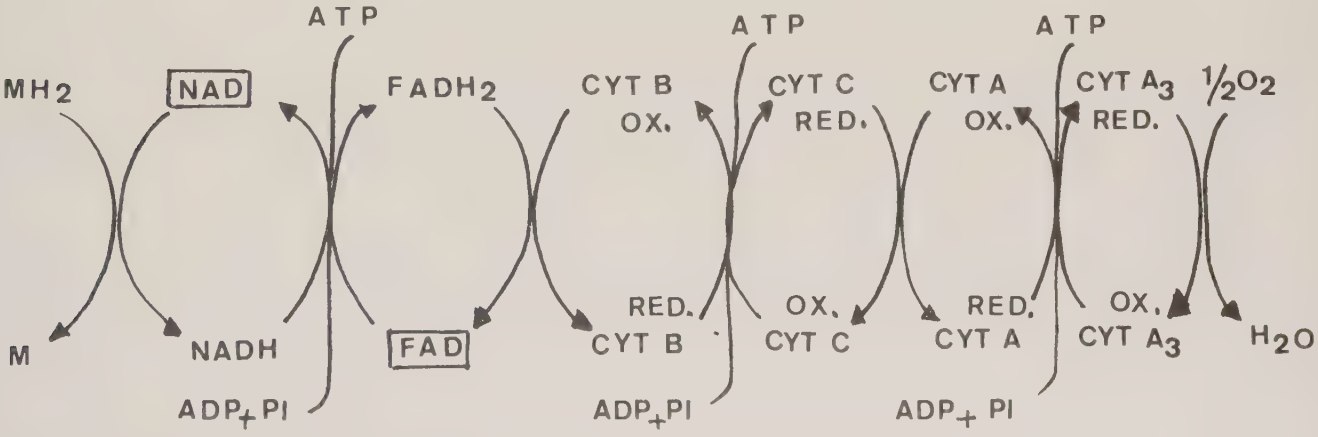
La reconnaissance d'une déficience vitaminique au cours d'une hyperalimentation parentérale, se fera à l'échelon métabolique plus que clinique. Les vitamines agissent en adjuvants, cofacteurs d'enzymes nécessaires à l'utilisation des différents substrats. Ainsi l'emploi journalier systématique de vitamines aura une double visée : celle de prévenir les déficiences et surtout celle d'orienter le métabolisme des substrats.

1 - Vitamines du groupe B

1.1 - Role des vitamines dans l'utilisation des glucides (voir figure n° 21).

Plusieurs vitamines du groupe B jouent un role spécifique dans la dégradation aérobie et anaérobie des glucides.

Ainsi, la Niacine constituant du NAD et NADP et la Riboflavine constituant des flavoprotéines (FAD) sont essentielles à l'oxydation cellulaire en agissant comme agents de transfert de l'hydrogène. Ce sont des coenzymes attachés à des molécules protéiques appropriées. Ils fonctionnent comme des déshydrogénases qui acceptent l'hydrogène des substrats et deviennent ainsi réduits. Ils sont réoxydés par des systèmes semblables qui acceptent à leur tour l'hydrogène



La thiamine (vit. B1), l'acide lipoïque et l'acide pantothénique (vit. B5) sont nécessaires à la conversion respective de l'acide pyruvique en acide acétique et de l'acide α cétoglutarique en acide succinique. Ces trois vitamines sont donc essentielles à la mise en marche des réactions de l'acide citrique.

Le diphosphate de thiamine sert aussi de coenzyme dans les réactions de transcétolation qui prennent place dans la voie oxydative directe du métabolisme glucidique.

On se rappelle aussi le role possible de la biotine dans la fixation du CO2 pour la conversion de l'acide pyruvique en acide oxalo-acétique.

1.2 - Role des vitamines B dans l'utilisation des acides aminés.

Le phosphate de pyridoxal (vit. B6) forme active, joue un role vital dans le métabolisme comme coenzyme d'une grande variété de transformation des aminoacides. Il comprend des décarboxylations, transaminations, désaminations aussi bien qu'il intervient dans le métabolisme du tryptophane des aminoacides sulfurés par des réactions de transulfurations et désulfuration.

La vit. B12 jouerait un role dans la synthèse des acides nucléiques et aussi dans celle des protéines dans le système microsomal. Elle aurait aussi un role de cofacteur dans les réactions de transméthylation au cours de la synthèse de la méthionine.

1.3 - Signes de déficiences en vitamines

Thiamine : cliniquement, la déficience en thiamine affecte principalement le système nerveux périphérique, le tractus gastro-intestinal et le système cardiovasculaire.

Dans la déficience en thiamine, les oxydations cétoacides sont diminuées. L'augmentation du taux d'acide pyruvique dans le sang est un des signes diagnostiques de cette déficience. Mais les rapports anormaux entre l'acide lactique et pyruvique sanguins sont plus spécifiques de la carence en vit. B1 que les seuls taux d'acide pyruvique.

Riboflavine : une déficience en riboflavine entraine des lésions caractéristiques au niveau des lèvres, une glossite et certains désordres fonctionnels et organiques des yeux. La détermination de la teneur en riboflavine du sérum est utile dans le diagnostic d'une déficience.

Pyridoxine : les signes de déficience touchent principalement le système nerveux central avec des manifestations à type de crises convulsives, mais aussi la peau et l'érythropoïèse entrainant une anémie hypochrome.

Au niveau du cerveau, la vitamine B6 agit à l'étage de la décarboxylation de l'acide glutamique en acide aminobutyrique. Ainsi, les crises épileptiformes sont rattachées à une diminution de l'activité de la glutamodécarborylase et de l'acide aminobutyrique.

Acide pantothénique : la déficience en acide pantothénique s'accompagne d'une insuffisance adrénocorticoïde. Ceci est due à une synthèse appauvrie en cholestérol par les glandes déficientes.

Vit. B12 : Le signe le plus caractéristique d'une déficience en Vit. B12 chez l'homme est le développement d'une anémie macrocytaire ou de lésions caractéristiques du système nerveux par synthèse inadéquate de myéline.

2 - Vitamine C

L'apport de vitamine C est obligatoire car l'homme est incapable de synthétiser l'acide ascorbique.

Une déficience en vitamine C importante entraine le scorbut.

Sur le plan métabolique, la vitamine C joue un role important dans les oxydations et réductions biologiques et dans la respiration cellulaire. Elle aurait une fonction possible dans les systèmes d'oxydo réductions couplés avec le glutathion, le cytochrome C, les nucléotides pyridiniques oules nucléotides flaviniques. Elle est impliquée dans le métabolisme des stéroides de la surrénale et de drogues variées. Elle jouerait un role important dans la réponse au stress.

3 - Prévention

Elle se fera par un apport journalier systématique de vitamines. Les besoins pour 24 h au cours d'une hyperalimentation parentérale sont donnés par le tableau suivant :

VIT. C	125 à 175 mg
VIT. PP	25 à 35 mg
VIT.B1	12 à 17 mg
VIT. B2	5 mg
VIT. B5	0,50 mg
VIT. B6	0,40 mg
VIT. B12	1.000 mg

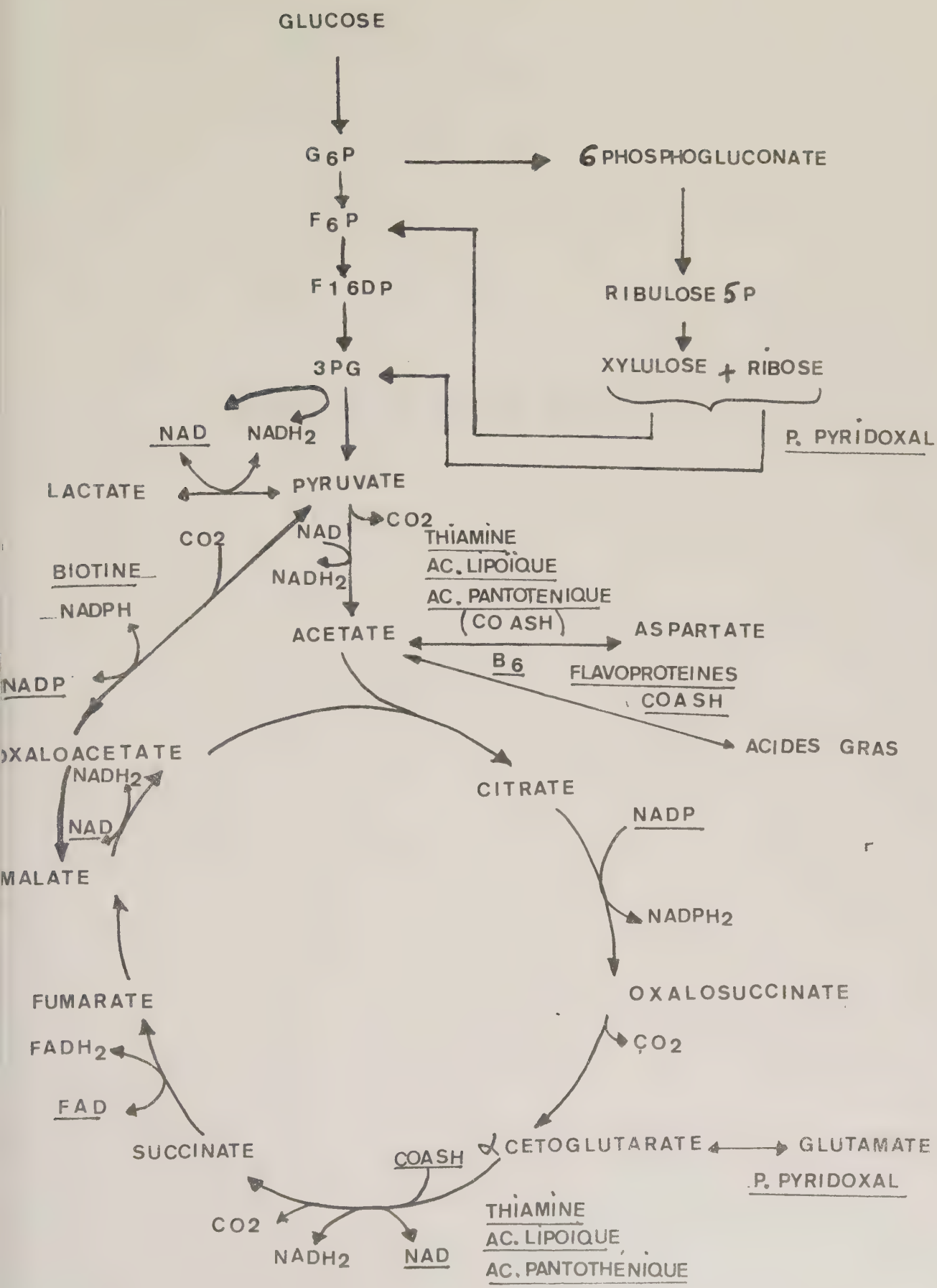

GLUCOSE
G6P
6 PHOSPHOGLUCONATE
F6P
F16DP
RIBULOSE 5P
XYLULOSE + RIBOSE
3PG
NAD
NADH2
P. PYRIDOXAL
LACTATE
PYRUVATE
CO2
NAD
CO2
THIAMINE
AC. LIPOIQUE
AC. PANTOTENIQUE
(CO ASH)
BIOTINE
NADH2
NADPH
ACETATE
ASPARTATE
B6
FLAVOPROTEINES
COASH
NADP
ACIDES GRAS
OXALOACETATE
NADH2
CITRATE
NAD
NADP
MALATE
NADPH2
FUMARATE
OXALOSUCCINATE
FADH2
CO2
FAD
SUCCINATE
COASH
CETOGLUTARATE
GLUTAMATE
P. PYRIDOXAL
CO2
THIAMINE
AC. LIPOIQUE
NADH2
NAD
AC. PANTOTHENIQUE

FIGURE N° XXI

SYNTHÈSE

1 - PROTOCOLE GENERAL D'UTILISATION

1 1 - Besoins caloriques:

Les besoins caloriques et la répartition des différents nutriments sont donnés par le tableau de LILJEDAHL:

BESOINS/KG/24H	BESOINS DE BASE	BESOINS ELEVES
EAU	25-35 ML	50 - 60 ML
CALORIES	25-30 KCAL	50 - 60 KCAL
GLUCIDES	2 G	5 G
PROTIDES	1 G	3 G
LIPIDES	0,5 - 2 G	2 G

1 2 - Les besoins électrolytiques de base seront adaptés et corrigés en fonction des bilans réalisés avec le dosage de toutes les pertes.

Sodium	75 à 150 meq/24H
Potassium	25 meq/24H
Magnésium	100 à 200mg/24H
Calcium	1g/24H
Phosphates	1 à 2g/24H
Chlore	200 à 400 meq dont les 2/3 sous forme de Nacl.

1 3 - Besoins vitaminiques

1 3 1 vitamines liposolubles:

Vit A	2000 à6000 UI/24H
Vit D	350à 800 UI
Vit K	1 à 2 mg.

1 3 2 vitamines hydrosolubles:

Vit C	100 mg
Vit PP	20 mg
Vit B1	10 mg
Vit B2	5 mg
Vit B12	1000 γ
Vit B6	0.40
Vit B5	0.50

Solutions proposées et utilisation

1 4 Les GLUCIDES

- Le glucose à 5% est isoosmolaire mais hypotonique.

- Au cours de l'hyperalimentation parentérale, seul le glucose à 15% ou 30% sera utilisé.

Les solutions seront administrés lentement avec un débit constant et de façon rigoureusement continu pour prévenir les fluctuations de la glycémie.

L'apport insulinique dans les flacons permettra une action continue.

- Apport potassique nécessaire.

- Le Fructose et le Sorbitol peuvent etre utilisés, mais ils nécessitent des fonctions hépatiques normales.

1 5 Les AMINO-ACIDES

- Intérêt des amino acides cristallisés en solution.

- Apport supplémentaire en amino acides glycoformateurs: Aspartate double de Ket Mg ou Aspartate de Pyridoxine.

- Apport en Arginine supplémentaire dans un but de synthese et de prévention d'hyperammoniémie: Orotate d'Arginine plus que le chlorhydrate.

- Apport de 150 à 200 calories d'hydrates de carbone par 1g d'azote

1 6 - Les LIPIDES

- Intérêt des émulsions à base d'huile de soja et de lécitaine de jaune d'oeuf.

- Dose totale perfusée en 4 à 5 heures.

1 7 - Les trois substrats seront donnés simultanément, mis en Y. Le role protecteur de l'émulsion lipidique sur l'endothélium vasculaire évitera les irritations veineuses dues aux solutés glucosés hypertoniques et aux amino-acides.

1 8 - L'apport d'Adjuvants est nécessaire.

- Héparine à doses faibles (intérêt des seringues automatiques).

- Vit B5 B6 Cocarboxylase.

- Promazines ou"cocktails lytiques" dans un but d'orientation métabolique et de protection à l'agression.

L'utilisation de solutions toutes prêtes suscite un intérêt de plus en plus grand à l'instar des américains qui les utilisent depuis longtemps.
En France l' EB5I (laboratoire EGIC) a bien été étudié par MAGNY C. (thèse paris 1973). Il présente un certain nombre d'inconvénients à l'encontre de son intérêt pratique. L'apport massif de Sorbitol peut déclencher des comas hyperosmolaires. Il ne couvre pas seul d'autre part les besoins de malades agressés sévèrement.
Un exemple de solution toute préparée utilisée aux USA est reporté dans le tableau n° 22 .

2 - SURVEILLANCE

Elle prend tout son intérêt lors des premiers jours d'hyperalimentation parentérale .

Un bilan clinique et biologique complet du malade au début nous servira de référence.

La courbe pondérale renseignera sur l'état nutritionnelle du patient.

1 Unité de solution : Single unit Méthod

350 ml 50 % dextrose
750 ml 5 % dextrose avec 5 % hydrolysats fibrine

volume	100 ml
calories	1000 K cal
glucose	212 gm
hydrolysats	37 gm
azote	5,25 gm
sodium	7 meq
potassium	13 meq

Addition à chaque unité de la solution de base

Sodium (cl)	40 - 50 meq
Potassium (cl)	30 - 40 meq
Magnésium (sulfate)	4 - 5 meq

Addition à 1 unité par jour

Vit. A	5.000 - 10.000 U
Vit. D	500 - 1.000 U
Vit. E	2,5 - 5 U
Vit. C	250 - 500 mg
Vit. B1	25 - 50 mg
Vit. B2	5 - 10 mg
Vit. B6	7,5 - 15 mg
Vit. B5	12,5 - 25 mg

Addition optionnelle à 1 unité

Vit K	5 - 10 mg
Vit. B12	10 - 30 mg
Ac. félique	0,5 - 1,5 mg
fer	2 - 3 mg
calcium	4,5 - 9 meq
phosphate K	4 - 10 meq

TABLEAU N°XXII

Les bilans hydriques,caloriques et de l'équilibre entre les différents substrats permettra d'ajuster les apports à chaque cas.

L étude du bilan azotée,meilleur reflet du catabolisme sera apprécié par la comparaison entre le taux d'urée sanguine et l élimination uriéque urinaire ainsi que par le taux urinaire de K et de l'ion H+ (pour chaque gramme d'azote,il y a élimination obligatoire de 3meq de K et d'1 ion H+)

L utilisation métabolique des glucides sera étudiée par la diurèse horaire et l'état d'hydratation du sujet , ainsi que par la détermination de la glycémie et de la glycosurie fractionnée.

L étude de la clarification du sérum dans les heures qui suivent la perfusion renseignera sur l'utilisation métabolique des lipides. L apparition de cétonurie indique que les fragments en C2 des lipides n'ont pas été correctement utilisés dans le cycle de Krebs.

Un monitoring continu des quatres constantes suivantes:pouls, TA, T°,fréquence respiratoire sera institué dans la mesure du possible chez tout sujet en hyperalimentation parentérale.

Le tableau n° 23 nous indique la fréquence des examens biologiques nécessaires .Elle sera adaptée suivant l'état du malade.

3 - NOTION DE CALCUL DE RISQUE

L'institution d'une hyperalimentation parentérale comportera toujours le calcul du risque inhérent à la méthode.

La pose de l'indication sera discutée en fonction de l'état du sujet et de la possibilité d'application de cette thérapie.En effet,elle ne peut etre réalisée qu'en milieu très spécialisé disposant d'un matériel approprié et d'un personnel très entrainé.

Le risque infectieux est toujours la hantise permanente.

Cependant,les bénéfices tirés priment de loin les inconvénients, et la transformation de l'évolution de bien des malades justifie à elle seule cette méthode.

ELEMENTS DE SURVEILLANCE	FREQUENCE
POIDS BILANS HYDRIQUES CALORIQUES IONOS SANG ET URINES UREE SANG ET URINES GLYCEMIE GLYCOSURIE FRACTIONNEE CORPS CETONIQUES	QUOTIDIEN
BILAN PHOSPHOCALCIQUE COMPLET BILAN HEPATIQUE AVEC AMMONIEMIE MAGNESEMIE HEMOSTASE GAZ DU SANG AVEC BASE EXCESS N F S LIPIDOGRAMME	HEBDOMADAIRE

TABLEAU N°XXIII

CONCLUSION

l'Hyperalimentation parentérale est une technique de nutrition parentérale totale qui fournit les nutriments nécessaires à la positivation du bilan azoté et permet, même eventuellement, un état d'anabolisme pendant une période prolongée chez l'adulte.

Cependant, un certain nombre de complications inhérentes à cette méthode peut survenir.

1 - Tout organisme soumis à une agression se comporte comme un insulino prive. L hyperglycémie réactionnelle, si elle n'est pas reconnue précocément peut aboutir au plus grave degré à un coma hyperosmolaire.

L'apport d'insuline exogène préviendra cette hyperglycémie et un débit constant et continu sur les 24 heures des perfusions glucosées évitera les fluctuations de la glycémie.

A l'inverse, l'apparition d'une hypoglycémie de rebond est à craindre à l'arrêt brutal d'une perfusion de glucose hypertonique.

2 - Une acidose métabolique peut survenir avec l'emploi des solutés synthétiques d'aminoacides aussi bien qu'avec les hydrolysats de protéines.

Elle existe en dehors de toute autre cause et n'est pas due à un défaut de secrétion rénale des ions H^+.

L'excès d'apport exogène d'ions H^+ ou de précurseurs d'ions H^+ mesuré par l'acidité titrable des solutions est un argument insuffisant.

L'augmentation de la production acide endogène est l'élément dominant du mécanisme de l'acidose.

L'emploi de solutions synthétiques d'aminoacides riches en aspartate et glutamate et pauvres en acides aminés soufrés limitera la survenue de l'acidose.

3 - Les quelques cas d'hyperammoniémie peuvent être attribuées à la présence d'un excès d'ammoniaque dans les hydrolysats de protéines et un déficit en arginine des solutions synthétiques d'aminoacides, surtout graves chez les sujets dont l'uréogénèse est insuffisante.

L'emploi de solutions riches en arginine et l'orientation métabolique des substrats utilisés préviendront ces hyperammoniémies.

4 - La survenue d'un syndrome de surcharge avec les émulsions lipidiques actuelles est exceptionnelle.

Quelques réactions immédiates peuvent être vues, elles imposent l'arrêt des perfusions lipidiques.

On ne connait pas encore la signification pathologique du pigment brun observé au niveau du système réticuloendothélial et particulièrement au niveau du foie.

L'apport glucidique concomitant est obligatoire et permet l'utilisation maximale des fragments en C2 provenant de la lipolyse dans le cycle de Krebs.

5 - L'observation d'hypophosphatémie au cours de l'hyperalimentation parentérale n'a pas encore été clairement expliquée.

Elle serait due à un déplacement massif de phosphates vers une localisation extra vasculaire. Les conséquences sur le métabolisme de l'hématie sont importantes et consistent en une baisse du 2 3 DPG et d'ATP érythrocytaire et d'une augmentation de l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène. Ceci entraine une diminution de l'oxygène libéré au niveau des tissus.

Cette complication peut être évitée par l'apport systématique de phosphates.

6 - Les hypovitaminoses ainsi que l'hypomagnésémie ne devraient plus se voir. Elles sont facilement prévenues par un apport quotidien approprié.

Il ressort de ce travail de compilation que parmi les complications décrites, un certain nombre sont évitées dans notre département par :

- un apport systématique journalier de vitamines B,C et A électrolytique
- de l'aspartate double de K et de Mg

La striadyne semble avoir évité la survenue d'hypophosphatémie.

Seules les complications suivantes ont été notées :

- les oscillations de la glycémie
- quelques cas d'hyperosmolarité observés avec l'utilisation de l'EB51 et dues à la charge importante en Sorbitol.
- et un cas d'hyperammoniémie.

La connaissance parfaite des mécanismes physiopathologiques engendrés par cette thérapie entrainera la diminution de ces complications et l'orientation préférentielle métabolique des substrats utilisés devrait aboutir à une situation proche de l'état physiologique.

BIBLIOGRAPHIE

1 ALEXANDER:Fat infusions
Arch.int.Med. 107:514-528 1961

2 ALLEN T.R. and al:Hypophosphatemia occuring in patients receiving total parenteral hyperalimentation.
Fed.Proc. 30:580 abst.2154 1971

3 ASCHWORTH C.J. and Coll:Hyperosmolar Hyperglycemic Non Ketotic Coma
Ann. Surgery 167:556-564 1968

4 BENESCH R. and R.E:The effect of organic phosphates from the human erythrocyte on the allosteric properties of hemoglobin.
Bioch. and Biophys. Res. Com. 26 n°2:162-167 1967

5 BENESCH R. and R.E:Intracellular organic phosphates as regulators of oxygen release by hemoglobin.
Nature 221:618-622 1969

6 BUNN H.F and JANDL J.H:Control of hemoglobin function within the red cell
N.Engl.J.Med. june 18 1970 1414-1420

7 CALDWELL:Biochemical and chemical evidence of essentiel fatty acid: Deficiency during intravenous alimentation.
J.Pediatric 8I:894 1972

8 CHAN J.C.M. ASCH M.J. LINS and HAYS D.M:Hyperalimentation with amino acid and casein hydrolysate solutions:Mechanism of acidosis.
J.A.M.A. 220 n°13:1700-1705 1972

9 CHAN J.C.M:Acid-base problems after intravenous amino acids.
N.Engl.J.Med.feb 3 1970 420

10 CHAN J.C.M. MALEKADEM M. and HURLEY J:PH and titrable acidity of amino acid mixtures used in hyperalimentation.
J.A.M.A. 220:1119-1120 1972

11 CHAN J.C.M:The influence of synthetic amino acid and casein hydrolysate on the endogenous production and urinary excretion of acid in total intravenous alimentation.
Pediatrics Res. 6:789-796 1972

12 CHANUTIN:Effect of organic and inorganic phosphates on the oxygen equilibrium of human erythrocytes.
Arch.Biochem.Biophys. 121:96-102 1967

13 COATS:Long term parenteral nutrition proceedings of the Naschville Meeting of International Society of Parenteral Nutrition.
C.C.THOMAS Co Springfield 1968

14 Colloque sur l'alimentation Parentérale:XII journées chirurgicales du sud-est.
Marseille Chirurgical n°1 1971

15 DUDRICK S.J. and RHOADS J.E:New horizons for intravenous feeding.
J.A.M.A. 215:939-949 1971

16 DUDRICK S.J:Parenteral hyperalimentation:Metabolic problems and solutions
Ann.of Surgery 176:259-264 1972

17 DUDRICK S.J. andal:Spontaneous closure of traumatic pancreato-duodenal fistulas with total intravenous nutrition.
J.Trauma. 10:542-553 1970

18 DUDRICK S.J. WILMORE D.W. and VARS H.M:Long term parenteral nutrition with growth in puppies and positive nitrogen balance in patients.
Surg. Forum 18:356 1967

19 DUDRICK S.J. WILMORE D.W. VARS H.M. and al:Long term total parenteral nutrition with growth,development and positive nitrogen balance.
Surgery 64:134-142 1968

20 ELRICK H. STIMMLER L. HLAD C.J. ARAI J.R. and Y:Plasma insulin response to oral and intravenous glucose administration.
J.Clin.Endocrinology Metab. 24:1076-1082 1964

21 FAHEY:Toxicity and blood ammonia rise resulting from intravenous amino acid administration in man:The protective effect of L Arginine.
J.Clin.Invest. 36:1647 1957

22 FEKL W:Somes principles of modern Parenteral Nutrition.
Scandinavia J.of Gastro Enterology Vol 4 Sup 3:17-31 1969

23 FLANIGAN W.J. THOMPSON B.W. CASALI R.E. CALDWELL F.T:The surgical significance of hyperosmolar coma.
Am. J. of Surgery 120:652-659 1970

24 FORTNER C.L;Serum CO2 during hyperalimentation.
J.Am.Med.Ass. 221:716 1972

25 GHADIMI H. and Col:Diagnosis and treatment,biochemical aspects of intravenous alimentation
Pediatrics 48:955-965 1971

26 GRIVAUX M. SOULIE J. DIALLO A. RENÀRD C. et CHEVALLEY J:L'hyperosmolarité thérapeutique.
Ann.Med.Int. 124n°3 253-256 1973

27 GRUPPO R.A. and GRAHAM G.G:Total Parenteral Alimentation Solution
Johns Hopkins Med.Inst. 127:352-357 1970

28 HAMILTON R.F. DAVIS N.C. STEPHENSON D.V. MAGEE D.F:Effects of parenteral hyperalimentation on upper gastro intestinal tract secretions
Arch.Surg. 102:348-352 1971

29 HECQUET:P;Contribution à l'étude des perturbations du magnésium en Réanimation médicale.
Thèse Paris Bichat Beaujon 1972

30 HEIRD W.C. DRISCOLL J.M. NICHOLSON J.F. and al:Hyperammonemia resulting from intravenous alimentation using a mixture of synthetic L amino-acids:A preliminary report.
J.Pediatric 87:162 1972

31 HEIRD W.C. and Col:Metabolic acidosis resulting from intravenous alimentation mixtures containing synthetic amino acids.
N.Engl.J.Med. 287 n°19:943-948 1972

32 HUGUENARD P. DE LARMINAT J. ROUJAS F. FRANCOIS Y:Principes de la nutrition parentérale.
Encyclopédie médicochirurgicale 36882 (9-1972)

33 HUGUENARD P:Protection et Réanimation.
Masson et Cie

34 JOHNSON G. LAMBERT J:Responses to the rapid intravenous administration of an overload of fluid and electrolytes in dogs.
Ann. of Surgery 167:561-567 1968

35 JOYEUX:L'intestin artificiel:Etude clinique de la nutrition parentérale prolongée.
Thèse Montpellier 1972

36 LABORIT H. WEBER M.R. ORNELLAS M.R. et BARON C:Etude pharmacologique de la dihydroxyacétone.Conséquences thérapeutiques.
Agressologie VII 6:581-595 1966

37 LABORIT H. BARON C. LAMOTHE C. et LAURENT J:Action de perfusions de lactate,dihydroxyacétone et acétoacétate sur la teneur en 2 3 DPG et en ATP globulaire chez le lapin.
Agressologie XIV 1:11-16 1973

38 LEMANN J.J. and RELMAN A.S: The relation of sulfur metabolism to acid base balance and electrolytes excretion:The effects of DL Methionini in normal man.
J.Clin.Invest. 38:2215 1959

39 LEVENSON:Two severe reactions following the long term infusion of large amounts of intravenous fat émulsion.
Metabolism Sup6:807 1957

40 LICHTMAN M.A. and Col:Reduced Red Cell Glycolysis,2 3 DPG and ATP concentration and increased hemoglobin Oxygen affinity caused by hypophosphatemia.
Ann. of Int.Med. 74:562- 568 1971

41 LOTZ:Evidence for a phosphorus depletion syndrom in man.
N.Engl.J.Med. 278:409-415 1968

42 MAGNY C:Essai en alimentation parenterale d'un mélange original des trois nutriments EB51
Thèse Paris Saint Antoine 1973

43 MASSARA F.and CAMANNI F:Propanolol block of adrénaline induced hypophosphatemia in man.
Clinical Science 38:245-250 1970

44 METZER R. and Col:Hypophosphatemia and hypouricemia during parenteral hyperalimentation with an amino acid glucose préparation.
J.Clin.Invest. 50 n°6:65-66 1971

45 MEYER C.E. and al:Composition,préparation and testing of an intravenous fat émulsion.
Metabolism 6/591-596 1957

46 MONNENS S.L. and Col:Complications of intravenous feeding.
The Lancet May 19:1116 1973

47 NADEAU N. WEISZ G.M. BOYD D.R. FOLK F.A:Hyperalimentation intraveneuse.
Un.Med.Can. 100:2357-2361 1971

48 OSKI F.A. and Col:The role of the left shifted or right shifted oxygen hemoglobin equilibrium curve.
Ann. of Int.Med. 74:44-46 1971

49 PAULSRUD J.R. and al:Essential fatty acid deficiency in infants induced by fat free intravenous feeding.
Am.J.Clin.Nutr. 25:897 1972

50 PARSA M.H. and Col:Intravenous hyperalimentation.
Bull.N.Y.Acad.Med. 48:920-942 1972

51 PENSLER:Serum fatty acid changes during fat free intravenous therapy.
J.Pediatrics 78:1067 1971

52 PRINS J.G. SCHRIJVER H. STAGHOWER J.H:Hyperalimentation,hypophosphatemie and coma.
The Lancet June 2:1253 1973

53 RABINOWITZ: Patterns of hormonal release after glucose,protein and glucose plus protein.
The Lancet 2:454-456 1966

54 RAPTIS S. and Col:Differences in insulin,growth hormone and pancreatic enzyme secretion after intravenous and intraduodenal administration of mixed amino acids in man.
N.Engl.J.Med. 288:1199-1202 1973

55 REA W.J. WYRICK W.J:Intravenous hyperosmolar alimentation.
Arch. of Surgery 100:393 1970

56 SALL S. BROFMAN B. and STONE M.L:Nutritional support with intravenous hyperalimentation.
Amer.J.Obst.Gynec. 114:500-506 1972

57 SAMENT S. SCHWARTZ M.B:Severe diabetic stupor without ketosis.
South African Med.J: 31:893 1957

58 SCHWANDER:Indications,fausses indications et complications de l'alimentation parenterale.
Medecine et hygiène n°1054:1113-1114 1973

59 SILVIS S.E. and PARAGAS P.V:Paresthesias,weakness,seizures and hypophosphatemia in patients receiving hyperalimentation.
Gastro Enterology 62:513-520 1972

60 SILVIS S.E. and PARAGAS P.V:Fatal hyperalimentation syndrom:animal studies.
J.Lab.Clin.Med. 78:918-930 1971

61 SOLASSOL G. JOYEUX H. SERROU B. PUJOL H. ROMIEU C:Nouvelle technique de nutrition parenterale à long terme pour suppléance intestinale.
Journal de chirurgie 105:15-24 1973

62 SUGERMAN:Alterations in oxygen transport and red cell metabolism as a consequence of hypophosphatemia in intravenous hyperalimentation.
Clin. Res. 19:487 1971

63 SYMPOSIUM de l'Alimentation Parenterale.
A.A.F tome IV n°3 1963
A.A.F tome VII n°4 1966
A.A.F tome IX n°3 1968

64 TOULOUKIAN R.J. and DOWNING S.E:Cholestasis associated with long term parenteral hyperalimentation
Arch.Surgery 106:58-62 1973

65 TRAVIS S.F. and al:Alterations of red cell glycolytic intermediates and oxygen transport as a consequence of hypophosphatemia in patients receiving intravenous hyperalimentation.
N.Engl.J.Med. 285:763-768 1971

66 TSUBOI K.K. and FUKUNAGAK.:Inorganic phosphate and enhanced glucose degradation by the intact erythrocyte.
the J.of Biol.Chemistry 240:2806-2810 1965

67 TYLER:Hyperosmolar coma
Amer.J.Med. 45:485-487 1968

68 VOGEL C.M. KINGSBURY R.J. and BAVE R.E:Intravenous hyperalimentation.
Arch. Surgery 105:414-419 1972

69 WADDEL W.R. and al:Function of the reticulo endothelial system in removal of emulsified fat from blood.
Am.J.Physiol. 177:90-94 1954

70 WARREN and al:Effect of increasing the blood volume and right atrial pressure on the circulation of normal subject by intravenous infusions.
Am.J.Med. 4:193-199 1944

71WRETLIND W.J. REA W.J. Mc CLELLAND R.N:Rare complications with intravenous hyperosmotic alimentation.
J.A.M.A. 211:1697-1698 1970